Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Statistische Analyse und Computersimulation der Impulsmuster primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen unter statischen und dynamischen Bedingungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulf Eysel

aus Mühlhausen

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0052

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Statistische Analyse und Computersimulation der Impulsmuster primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen unter statischen und dynamischen Bedingungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulf Eysel

aus Mühlhausen

Referent: Professor Dr.med. O.-J.Grüsser

Korreferent: Professor Dr.med.Dr.rer.nat. G.Fuchs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. November 1971

Inhaltsangabe

	Einleitung	3
I.	Anatomische Grundlagen	4
II.	Ergebnisse der bisherigen Forschung	5
III.	Experimenteller Teil	
1.	Experimentelle Methodik	9
2.	Auswertungsmethodik am Digitalrechner ..	11
3.	Experimentelle Ergebnisse	
3.1.	Statische Reizbedingungen	19
3.2.	Sinusförmige Reizung	
3.2.1.	Zeitliche Beziehungen zwischen Impulsmuster und Reiz	22
3.2.2.	Die Streuung der Impulsintervalle	24
3.2.3.	Sequentielle Abhängigkeiten innerhalb der Impulsmuster	34
3.2.3.1.	Verbundwahrscheinlichkeiten erster und höherer Ordnung	34
3.2.3.2.	Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten	39
3.2.4.	Abhängigkeiten zwischen den Reizantwortperioden	43
4.	Diskussion der experimentellen Befunde .	45
IV.	Computersimulation	53
1.	Simulationsmethoden	53
2.	Herleitung des Modells	56
3.	Eigenschaften des Impulserzeugungsmechanismus	59
4.	Simulationsergebnisse	
4.1.	Konstante Generatorpotentiale	68
4.2.	Sinusförmiges Generatorpotential	
4.2.1.	Die Fluktuationen der Impulsmuster	69
4.2.2.	Sequentielle Abhängigkeiten im Impulsmuster	77
4.3.	Stufenförmige Reizzeitfunktion	77
5.	Diskussion der Simulationsergebnisse ...	80

V. Zusammenfassung 84
VI. Formelanhang 87
VII. Literaturverzeichnis 88

Einleitung

Der Längen- und Längenänderungsreceptor Muskelspindel in Verbindung mit seinem afferenten sensorischen Neuron ist aus verschiedenen Gründen besonders geeignet zur Untersuchung der Eigenschaften von reizabhängigen Impulsfolgen. Er ist sowohl gut definiert reizbar als auch experimentell sicher für längere Untersuchungszeiträume unter konstanten Bedingungen zu halten und antwortet auf adäquate, physiologische Reize über lange Zeitspannen mit gleichförmigen Impulsmustern. Es handelt sich außerdem um ein neuronales System, in dem Informationsverarbeitung und Übertragung in anatomischer wie in funktioneller Hinsicht auf wenige, überschaubare Komponenten beschränkt ist.

Es wird immer noch diskutiert, welche Parameter der neuronalen Impulsfolgen bei der Antwort auf Reize die Information vom Receptor zu den nachgeschalteten Nervenzellen überträgt. Es ist gut möglich, daß die Information in Form eines Impulsfrequenzcodes vorliegt und von den übergeordneten Zellen in einer bestimmten Integrationszeit als mittlere Entladungsrate interpretiert wird (GRÜSSER, 1956; GRÜSSER, HELLNER, GRÜSSER-CORNEHLS, 1962; WALLØE, 1970). Auf der anderen Seite wurde angenommen, daß auch die einzelnen Impulsintervalle Informationsträger sein können. Die Informationskapazität eines solchen Übertragungskanals wäre viel größer als im Falle einer Codierung mit Hilfe der mittleren Impulsfrequenz (MacKAY, McCULLOCH, 1952). Die vorliegende Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, zur Klärung dieser Fragen beizutragen. Außerdem sollen die Mechanismen der Impulsentstehung für die Muskelspindel der Katze durch die Anwendung statistischer Methoden indirekt untersucht werden. Dabei liegt die folgende Hypothese zugrunde: aus der Anwendung empfindlicher, statistischer Methoden unter statischen und dynamischen Reizbedingungen

lassen sich Rückschlüsse auf die Mechanismen der Impulsentstehung ziehen und die Möglichkeiten der Informationsübertragung und Informationsverarbeitung können abgeschätzt werden. Die Richtigkeit der Interpretation der Befunde kann mit Hilfe einer Computersimulation geprüft werden, indem ein Modell verwendet wird, das aus den experimentellen Ergebnissen abgeleitet wurde.

I. Anatomische Grundlagen

Die Muskelspindeln liegen als Dehnungsreceptoren parallel zu den extrafusalen Muskelfasern und können folglich (z.B. beim gefiederten Muskel) unterschiedlich in ihrer Achse von der Dehnungsrichtung des Muskels abweichen (DABBERT, GRÜSSER, 1968). Sie messen also die Dehnung der extrafusalen Fasern in ihrer Umgebung genau, nicht aber die Längenänderung des gesamten Muskels, die in den Experimenten als Reizparameter angenommen wurde. Innerhalb der Muskelspindeln, die ungefähr 7 mm lang sind, kennt man zwei Arten von intrafusalen Muskelfasern, "nuclear-bag" und "nuclear-chain" Fasern, die sich durch die Anordnung der Kerne in der Äquatorialregion der Spindel unterscheiden. Außer dieser zentralen Äquatorialregion, von der bei beiden Fasertypen die primären sensorischen Afferenzen in Form anulospiraliger Endigungen ausgehen, wurden die spindeligen Ausläufer der intrafusalen Fasern als proximaler und distaler Pol definiert. An den Polenden der "nuclear-bag" Fasern enden die γ-Efferenzen und vermitteln ihre Signale zur Meßbereichsverstellung über motorische Endplatten an die kontraktilen Elemente der intrafusalen Fasern. Ebenfalls aus der Polregion, jedoch nur von "nuclear-chain" Fasern, stammen die sekundären sensorischen Afferenzen. Ihre Ausgangsstrukturen sind blütendoldenartige Endigungen. Die γ-Efferenzen für die "nuclear-chain" Fasern unterscheiden sich in Art und Ort der Innervation von denen der "nuclear-bag" Fasern: sie enden nicht nur an den Polenden und nicht mit Endplatten sondern in Form diffuser Strukturen über die

gesamte Oberfläche der Polregion der intrafusalen Faser fein verteilt. Diese anatomischen Verhältnisse wurden ausführlich von BARKER (1948) und BOYD (1962) sowie MATTHEWS (1964) dargestellt.

Das Receptorpotential entsteht als Analogsignal an den Endigungen der sensorischen Afferenzen im Bereich der Äquatorialregion und wird in den meisten Fällen bis zum ersten Ranvier'schen Schnürring fortgeleitet (OTTOSON und SHEPHERD, 1970). Hier geschieht dann die Umwandlung des Receptorpotentials in fortgeleitete Aktionspotentiale.

II. Ergebnisse der bisherigen Forschung

Für diese Arbeit waren Ergebnisse aus vier Teilgebieten der neurophysiologischen Forschung grundlegend: (1) die Anwendung und Interpretation statistischer Analysen bei neuronalen Impulsfolgen, (2) Messungen der Receptorpotentiale und des Schwellenverhaltens der Muskelspindelafferenzen, (3) Fluktuationsphänomene an Nervenmembranen und (4) Modelle für die Entstehung der Impulsfolgen bei sensorischen Receptoren. Dabei waren (2) und (3) notwendig, um die aus der Anwendung von (1) gezogenen Schlüsse zu überprüfen, da der Zugang zu diesen Größen bei der hier angewandten experimentellen Methode nicht direkt gegeben war.

(1) HAGIWARA (1954) verwendete bei seiner Analyse der Intervallfluktuationen bei Muskelspindelafferenzen bereits eine Reihe statistischer Methoden, die heute allgemein für die Auswertung neurophysiologischer Daten gebräuchlich sind. Von GERSTEIN (1960) und GERSTEIN und KIANG (1960) wurden statistische Auswertungsmethoden unter mehr theoretischen Gesichtspunkten und unter Ausnutzung der durch Computer eröffneten Möglichkeiten behandelt. Es werden zuerst Intervallhistogramme und "Post-Stimulus-Time"-Histogramme

beschrieben und angewendet. MOORE, PERKEL und SEGUNDO (1966) stellten dann die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet in einem größeren Katalog statistischer Methoden für reizabhängige und reizunabhängige Impulsfolgen zusammen. Impulsintervallverteilungen erster und höherer Ordnung, Erwartungsdichtedarstellungen, Verbundwahrscheinlichkeitsverteilungen und die dazu berechenbaren seriellen Korrelationskoeffizienten werden aufgeführt. Diese Methoden galten für die Analyse stationärer, reizunabhängiger Impulsfolgen, während für die reizabhängigen Impulsmuster keine neuen Methoden hinzugekommen waren. Die ausführlichste Darstellung statistischer Methoden und deren Anwendung und Interpretation für neuronale Impulsserien erfolgte durch PERKEL, GERSTEIN und MOORE (1967). Verbundwahrscheinlichkeiten höherer Ordnung und die daraus resultierenden, seriellen Korrelogramme werden diskutiert. Zum ersten Mal wird dabei auch die Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten erster Ordnung und die Deutung neuronaler Impulsfolgen als Resultat eines Markov-Prozesses erwähnt. Die statistische Behandlung von Markov-Ketten und die Entwicklung von Testverfahren zur Erkennung von Markov-Prozessen wurde von ANDERSON und GOODMAN (1959) ausführlich dargestellt.

Die direkten Messungen der Membranpotentiale und Reizschwellenverläufe (2) sowie des überlagerten Rauschens (3) stehen nur indirekt mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Zusammenhang. Die entsprechenden Literaturstellen werden jeweils im Text zitiert.

(4) Unter Modellen sollen hier alle theoretischen Ansätze zum Problem der Impulsentstehung und der Art der Transformation des analogen Generatorpotentials in fortgeleitete Impulse verstanden werden, unabhängig davon ob sie ausschließlich formelmäßig erfaßt wurden oder ob sie darüberhinaus für eine Computersimulation Verwendung fanden. So forderte bereits ADRIAN (1928), daß die Frequenz der

Reizantwort eines sensorischen Organs vor allem vom Verlauf der Schwelle für eine neue Entladung nach Beginn eines Aktionspotentials abhinge. HILL (1936) nimmt bei seinen Überlegungen zur Adaptation zusätzlich einen Mechanismus an, der eine langsame Ermüdung der impulserzeugenden Membran durch Aufsummieren von Schwellenresten bewirkt. Ähnliche Annahmen verwendet HARMON (1961) in seinem "Neuromime" Analogmodell. Auch REISS (1962) arbeitete mit einer solchen Annahme und exponentiellen Schwellenverläufen bei seiner Computersimulation des rhythmischen Verhaltens kleiner Nervennetzwerke. Ein entsprechendes Modell wurde dann von WILSON (1966) erfolgreich für die Flugmuskelinnervation von Insekten vorgeschlagen.

Zur Simulation des Verhaltens von Muskelspindelafferenzen unter statischen Reizbedingungen bediente sich BULLER (1965) eines einfachen Modells, das ausschließlich hyperbolische Schwellenverläufe und ein überlagertes, Gauß-verteiltes Zufallsrauschen voraussetzte. Mit zeitabhängigen Reizen und einem ähnlichen Modell, ebenfalls ohne Rückkopplung durch die Restschwellensummation, simulierte KELLY (1961) Reizantworten des visuellen Systems in erheblich vereinfachter Form.

Die Verbindung dieser unterschiedlichen und aus verschiedenen Gründen postulierten Eigenschaften ergab sich in einem Modell, das nicht nur das statische Verhalten unter stationären Bedingungen, sondern auch die dynamischen Eigenschaften der Muskelspindelafferenzen der Katze bis in weitgehende Einzelheiten erklären sollte (DABBERT, EYSEL, GRÜSSER, 1967; EYSEL, GRÜSSER, 1970; EYSEL, 1971).

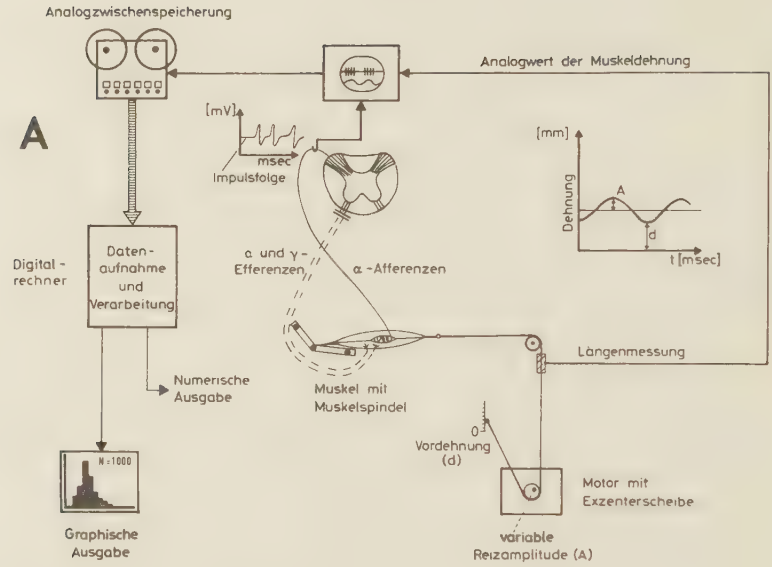


Abb.1 Schema des experimentellen Aufbaus
In der Mitte ist das Rückenmark der Katze mit durchtrennten α- und γ-Efferenzen und der musculus gastrocnemius mit einer stilisierten Muskelspindel und ihrer α-Afferenz dargestellt. Die Dehnung des Muskels erfolgt durch den unterhalb eingezeichneten Elektromotor. An dem Stahldraht, der den Reiz zum Muskel überträgt, befindet sich der induktive Längenmesser. Muskellänge und neuronale Impulsfolge gelangen über Vorverstärker und den Oszilliographen zum Analogzwischenspeicher oben links. Durch den breiten Pfeil ist der Weg der weiteren Datenverarbeitung gekennzeichnet.

III. Experimenteller Teil

1. Experimentelle Methodik

Zur Reizung und zur Ableitung von Aktionspotentialen der Muskelspindeln aus dem musculus gastrocnemius der Katze wurde folgender Versuchsaufbau verwendet: In einem temperaturkonstanten Paraffinölbad (36-38 °C) wurde die hintere Extremität der Katze mit Stahlstiften fixiert. Der musculus gastrocnemius war freipräpariert, und an der durchtrennten Achillessehne wurde ein Stahldraht von geringer Elastizität befestigt, um eine möglichst direkte Übertragung des sinusförmigen Reizes von dem rotierenden Exzenter zum Muskel zu gewährleisten. Die statische Dehnung (auch als Vordehnung bei dynamischer Reizung verwendet) wurde mittels einer Mikrometerschraube variiert, die Auslenkung des Exzenters war ebenfalls verstellbar und die Umdrehungsfrequenz des Reizmotors konnte zwischen 0.3 und 30 Hz gewählt werden. Damit waren Vordehnung, Amplitude und Frequenz des Reizes kontinuierlich in einem für diese Messungen notwendigen Bereich veränderlich. Die Muskellängenmessung erfolgte über einen Induktionsaufnehmer der Firma COLLINS und wurde sowohl optisch auf dem Oszillographen sichtbar als auch direkt mit den ausgelösten Reizantworten auf Analogband gespeichert. Diese Versuchsanordnung ist halbschematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Die Leitungsgeschwindigkeit der untersuchten Nervenfaser konnte durch Reizung mit technischen Impulsen in Muskelnähe bestimmt werden. Dabei wurde die Leitungszeit für den bekannten Weg vom Muskel bis zur Hinterwurzel gemessen. Neurone mit Leitungsgeschwindigkeiten unter $50\,[m \cdot sec^{-1}]$ wurden als sekundäre Muskelspindelafferenzen, solche mit Leitungsgeschwindigkeiten über $70\,[m \cdot sec^{-1}]$ wurden als primäre Muskelspindelafferenzen klassifiziert.

Die Katzen befanden sich in leichter Nembutalnarkose und

waren in Höhe von Th_{10} durch stumpfe Rückenmarksdurchtrennung spinalisiert. Ein Venenkatheter wurde von der vena femoralis in die vena cava vorgeschoben und zur Notfallbeatmung wurde eine Trachealkanüle nach Tracheotomie angelegt. Die fusimotorischen Einflüsse der γ-Efferenzen waren durch Vorderwurzeldurchtrennung von L_6-S_2 ausgeschaltet. Der nervus femoralis war ebenso wie die übrigen Haut- und Muskelnerven der unteren Extremität so durchtrennt, daß nur noch der nervus gastrocnemius medialis und lateralis afferente Impulse zu den freipräparierten Hinterwurzeln L_7-S_1 fortleiten konnte. Dieser Teil der Wirbelsäule war ähnlich wie die hintere Extremität der Katze mit Stahlstiften fixiert.

Die Ableitung an Einzelfaserpräparationen von Hinterwurzelfilamenten geschah nach der von HUNT und KUFFLER (1951) angegebenen Methode mit einer hakenförmigen Silberdrahtelektrode. Die Elektrode mit dem Hinterwurzelfilament und das freigelegte Rückenmark befanden sich zum Schutz vor Austrocknung in einem beheizten, wassergesättigten Paraffinölbad. Die abgeleiteten Nervenaktionspotentiale wurden vorverstärkt (TEKTRONIX Typ 122), auf einem Oszillographen (TEKTRONIX Typ 565) optisch dargestellt und zugleich auf einem Analogband gespeichert (AMPEX SP 300). Von hier aus war eine Weiterverarbeitung mit dem Digitalrechner (LINC-8) möglich.

Für die statistischen Analysen wurden Reizfrequenzen von 1.0 bis 10 Hz verwendet. Außerdem wurde die Vordehnung (D_o) über der tonischen Schwelle (D_s - Dehnung des Muskels, bei der 1-3 Impulse pro Sekunde ausgelöst werden) und die Sinusreizamplitude (A) variiert. In diesem Bereich verhielt sich die verwendete Reizapparatur linear. Weitere, ausführliche Darstellungen der Versuchsanordnung werden von GRÜSSER und THIELE (1968) und THIELE (1968) gegeben.

Untersucht wurden 13 primäre, 5 sekundäre und 3 Afferenzen, die wegen ihrer Leitungsgeschwindigkeit von 60 $[m \cdot sec^{-1}]$ nicht sicher zu klassifizieren waren. Die Aufnahmen wurden meist über mehrere Stunden ausgedehnt und mit Stichproben, die "steady-state"-Bedingungen erfüllten, wurden insgesamt weit über 150 000 Intervalle in den Analysen verarbeitet.

2. Auswertungsmethodik am Digitalrechner

Die Computerprogramme wurden speziell für diese Analysen angefertigt. Abbildung 2 gibt schematisch die sinusförmige Reizzeitfunktion und das dadurch ausgelöste, neuronale Impulsmuster der Muskelspindelafferenz wieder. In den folgenden, formelmäßigen Darstellungen der Auswertungsmethoden werden die dort eingeführten Bezeichnungen verwendet.

Da bei der Impulsintervallanalyse nur die zeitlichen Eigenschaften der Impulse interessieren, kann die neuronale Impulsfolge zu einer Folge von Dirac-δ-Funktionen abstrahiert werden:

$$V_o(t) = \sum_{i=1}^{n} \delta(t - t_i) \qquad (1) ,$$

wobei t_i die Zeit für das Auftreten des i-ten Impulses ist. Die Definitionen für die Dirac-Funktion lauten

$$\delta(t - t_k) = \begin{cases} \infty; t = t_k \\ 0; t \neq t_k \end{cases} \qquad (2)$$

und

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(t - t_k)\, dt = 1 \qquad (3) .$$

Zur Vereinfachung der mathematischen Behandlung werden nun statt der Dirac-Funktionen für die Darstellung der Analyseverfahren Kronecker-Symbole eingeführt. Dafür gilt:

$$\delta_{t_k}^{t} = \begin{cases} 1; t = t_k \\ 0; t \neq t_k \end{cases}$$

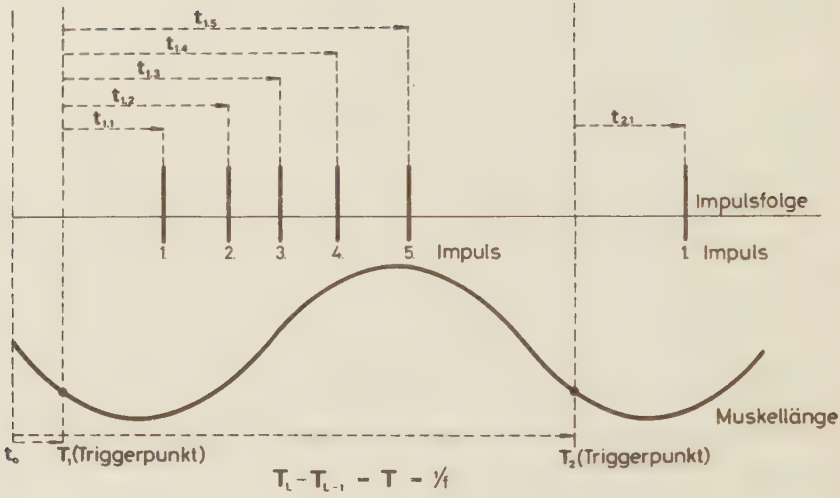


Abb.2 Schematische Darstellung der Reizantwort von Muskelspindelafferenzen auf sinusförmige Reizung
Der obere Teil repräsentiert die Impulsfolge mit den Impulslatenzen ($t_{l,k}$) vom festgelegten Triggerpunkt (T_l) aus gemessen, wie sie den Computeranalysen zugrunde liegen. Im unteren Teil ist die Reizzeitfunktion dargestellt. Die Reizperiode (T) ist der Kehrwert der Reizfrequenz (f).

Es ist zu erkennen, daß unter Verwendung des Kronecker-Symbols ebenfalls eine Folge von Einheitsimpulsen formuliert werden kann.

Durch die Zeitmessung mit dem Computer wird τ_j eingeführt. Diese Größe repräsentiert eine gemessene Zeit t_k im Speicher und errechnet sich aus dem zeitlichen Auflösungsvermögen des betreffenden Computerprogramms ($\Delta\tau$) durch Multiplikation mit j. In den hier angewendeten Programmen war $\Delta\tau$ 125 µsec oder 250 µsec. Eine Zeit t_k wird dann als τ_j gemessen, wenn $\tau_j \leqslant t_k < \tau_{j+1}$ erfüllt ist.

A. Programme für die Auswertung von Impulsfolgen bei statischer Reizung:

A1. Diagrammatische Darstellung der Intervalle in der Reihenfolge ihres Auftretens. Die Abszisse stellt dabei die Ordnungszahl der Intervalle, die Ordinate ihre Länge in Millisekunden dar. Mit dieser Methode konnten auf einfache Weise langsame Veränderungen der Intervalle über längere Zeit erkannt werden.

A2. Intervallhistogramm (Intervallhäufigkeitsverteilung) von n Intervallen zwischen n+1 aufeinanderfolgenden Impulsen. Angelehnt an RODIECK, KIANG und GERSTEIN (1962), jedoch unter Verwendung des Kronecker-Symbols kann das Intervallhistogramm folgendermaßen formuliert werden:

$$I(\tau_j) = \sum_{k=2}^{n} \delta_{\tau_j}^{(t_k - t_{k-1})} \quad ; \; j=1,2,3, \ldots i \quad (5) \; . \qquad i=1024$$

Dabei ist t_k die Zeit des Auftretens des k-ten Impulses, t_{k-1} die des (k-1)-ten Impulses und τ_j folgt der oben gegebenen Definition und stellt den Wert der j-ten Klasse des Histogramms mit einer Klassenbreite von $\Delta\tau$ dar. Immer wenn $\tau_j \leqslant (t_k - t_{k-1}) < \tau_{j+1}$ erfüllt ist, nimmt das Konecker Symbol den Wert 1 an und wird in der betreffenden Klasse des Histogramms aufsummiert. Das Intervallhistogramm kann

nach PERKEL, GERSTEIN und MOORE (1967) als Schätzung der Wahrscheinlichkeitsdichtfunktion angesehen werden.

A3. Die Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellung ("Joint-Interval-Histogram") erster Ordnung gibt Aufschluß über einfache, sequentielle Abhängigkeiten innerhalb der Impulsmuster. Die k-ten Intervalle sind auf der Abszisse, die (k+1)-ten Intervalle auf der Ordinate wiedergegeben. Hohe Wahrscheinlichkeit für das Aufeinanderfolgen bestimmter Intervalle wird durch große Lichtintensität der betreffenden Punkte in der Computeroszillographenausgabe dargestellt. Auf diese Weise wird die dreidimensionale Funktion zweidimensional aufgetragen. Eine Gl.(5) entsprechende Formulierung lautet:

$$I(\tau_{1,p},\tau_{2,q}) = \sum_{k=3}^{n} \delta_{\tau_{1,p}}^{(t_{k-1}-t_{k-2})} \quad \delta_{\tau_{2,q}}^{(t_k-t_{k-1})} \qquad (6)\ .$$

$p,q = 1,2,3, \ldots i \qquad i = 512$

A4. Die Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellung m-ter Ordnung wird aus Intervallen geformt, die durch (m-1) Intervalle getrennt sind- somit ist Gl. (6) ein Sonderfall der folgenden allgemeinen Form:

$$I^m(\tau_{1,p},\tau_{2,q}) = \sum_{k=m+2}^{n} \delta_{\tau_{1,p}}^{(t_{k-m}-t_{k-m-1})} \quad \delta_{\tau_{2,q}}^{(t_k-t_{k-1})} \qquad (7).$$

$p,q = 1,2,3, \ldots i \qquad i = 512$

Hiermit lassen sich Abhängigkeiten beurteilen, die sich über mehrere Intervalle der Impulsserie hinweg auswirken, wobei der Einfluß der dazwischenliegenden Ereignisse allerdings unberücksichtigt bleibt. Dieser Nachteil besteht bei der nachfolgenden Methode nicht mehr.

A5. Die Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten wird an einer großen Zahl von Intervallen (X_n) aus einer stationären Impulsfolge ausgeführt. Die Intervalle werden auf zwei Zustände reduziert: (a) kürzer (0) und länger (1) als

der Mittelwert der Intervalle oder (b) kürzer (0) und länger (1) als das vorangehende Intervall. Die Übergangswahrscheinlichkeiten

$$p_{i,j} = P\{X_{r+1}=j \mid X_r=i\} \qquad i,j = 0,1 \qquad (8)$$

wurden errechnet und in Form stochastischer Matrizen dargestellt:

$$P = (p_{i,j}) \qquad P = \begin{bmatrix} p_{00} & p_{01} \\ p_{10} & p_{11} \end{bmatrix} .$$

Übergangswahrscheinlichkeiten höherer Ordnung wurden ebenfalls berechnet und die $p_{i,j,\ldots k}$ bis zur fünften Ordnung ausgegeben. Weitere Einzelheiten hierzu und zur Theorie der Markov-Ketten finden sich bei ASH (1965) und FELLER (1957).

χ^2-Tests zur Prüfung der Stationärität einer Impulsfolge wurden für jede Zeile i der Matrix nach folgender Formel berechnet:

$$\chi_i^2 = \sum_{i,j} n_i\,(r\text{-}1)\ \frac{(n_{ij}(r)/n_i(r\text{-}1) - n_{ij}/n_i)^2}{n_{ij}/n_i} \qquad (9) .$$

r ist wie oberhalb der Index der Intervalle (X), $n_{ij}(r)$ ist die Zahl der Fälle, in denen Intervall X_{r-1} im Zustand i und X_r im Zustand j waren. Außerdem sind folgende Definitionen für diese und die weiteren Testformulierungen nötig:

$$n_i(r\text{-}1) = \sum_j n_{ij}(r),\quad n_{ij} = \sum_r n_{ij}(r),\quad n_i = \sum_j n_{ij} ,$$

$$n_{ijk} = \sum_r n_{ijk}(r),\quad N = \sum_{i,j} n_{ij} .$$

Zur Prüfung der Null-Hypothese der statistischen Unabhängigkeit gegen eine Markov-Kette erster Ordnung wurde nach

$$\chi^2 = \sum_{i,j} n_i\ \frac{(n_{ij}/n_i - n_j/N)^2}{n_j/N} \qquad (10)$$

verfahren, und zur Abgrenzung einer Kette erster Ordnung von einer Kette zweiter oder höherer Ordnung wurde die folgende Formel angewendet

$$\chi^2 = \sum_{i,j,k} n_{ij} \frac{(n_{ijk}/n_{ij} - n_{jk}/n_j)^2}{n_{jk}/n_j} \qquad (11).$$

Diese Testverfahren wurden von ANDERSON und GOODMAN (1957) entwickelt und werden hier auf einen Semi-Markov-Prozeß angewandt. Wenn der Test nach Gl.(9) Stationärität ergeben hat, kann die Intervallfolge mit den beiden weiteren Tests untersucht werden. Es läßt sich dann entscheiden, ob eine solche Intervallfolge statistisch unabhängig oder das Ergebnis eines Semi-Markov-Prozesses erster bzw. zweiter oder höherer Ordnung ist. Wenn der Test nach Gl.(10) nicht signifikant von Null verschieden ausfällt (dazu werden Grenzwahrscheinlichkeiten jeweils angegeben) und die Verbundwahrscheinlichkeiten von erster bis m-ter Ordnung keine Abhängigkeiten zeigen, kann die Impulsfolge als Ergebnis eines unabhängigen Prozesses angesehen werden.

B. Programme für die Auswertung von Impulsfolgen bei periodischer Reizung

Um die statistischen Methoden, die bisher für Daten unter statischen Reizbedingungen verwendet wurden, auch bei periodischer Reizung anwenden zu können, war eine Vorverarbeitung der Daten notwendig. Jeder Reizperiode einerseits und jedem Intervall aus der Antwort auf eine Reizperiode andererseits wurde eine Ordnungszahl (l,k) zugeordnet. So wurde jedes Intervall mit zwei Indices eindeutig beschrieben und stand für die Untersuchung mit den im Nachfolgenden aufgeführten statistischen Analysen zur Verfügung.

Bl. Um einen Überblick über die relative Lage der Impulse zur Reizzeitfunktion zu bekommen, wurde in der Ausgabe der Beginn jedes Impulses über eineinhalb Perioden auf der

Reizkurve markiert. Mit dieser Darstellung konnte die Beziehung zwischen dem Reizverlauf und den unterhalb geschilderten Auswertungsverfahren hergestellt werden.

B2. Die Originalintervalle wurden entsprechend der unter A1 beschriebenen Methode ausgegeben. Hier wurde jedoch jeweils nur die Länge eines der vorsortierten Impulsintervalle $(t_{l,k}-t_{l,k-1})$ über alle aufgenommenen Reizperioden dargestellt.

B3. Das Intervallhistogramm eines k-ten Intervalls aus der periodischen Reizantwort konnte getrennt dargestellt werden. Als erstes Intervall war der Abstand zwischen dem ersten und zweiten Impuls des periodisch wiederkehrenden Impulsmusters definiert. Die Zeitmessung für jede Reizperiode begann zur Zeit T_1, wenn der Reiz eine festgelegte Triggerschwelle über- oder unterschritt. T_1 wurde jeweils so gelegt, daß die Zeitmessung in der Pause zwischen den Entladungsmustern einsetzte. Unter diesen Bedingungen war die genaue Lage des Zeitpunktes T_1 unerheblich, da die Intervalle als Differenzen der gemessenen Latenzen davon unabhängig sind. Die Formulierung dieser Auswertung lautet:

$$I_k(\tau_j) = \sum_{l=1}^{N} \delta_{\tau_j}^{(t_{l,k}-t_{l,k-1})} \qquad \begin{matrix} j = 1,2,3, \ldots i \\ k = \text{const. } i = 1024 \end{matrix} \qquad (12).$$

Dabei ist l die Ordnungszahl der insgesamt N Reizperioden mit ihrer Reizantwort von n Intervallen pro Periode. Für die Ordnungszahl des Histogramms gilt $k \leqslant n$.

B4. Die Intervallhistogramme höherer Ordnung geben die Häufigkeitsverteilung von h summierten Intervallen wieder. Es entstehen dabei neue Intervalle,deren begrenzende Impulse um h Impulse auseinanderliegen. Damit sind Gruppierungen innerhalb der Impulsmuster und das Verhalten der Streuung in Histogrammen höherer Ordnung zu untersuchen.

$$I_k^h(\tau_j) = \sum_{l=1}^{N} \delta_{\tau_j}^{(t_{l,k}-t_{l,k-h})} \qquad \begin{matrix} j = 1,2,3, \ldots i \\ k=\text{const.} \quad i=1024 \end{matrix} \qquad (13).$$

B5. Von dem oberhalb definierten Triggerpunkt T_1 aus konnte die Latenz eines k-ten Impulses aus der periodischen Impulsfolge gemessen werden. Die Formulierung lautet dann:

$$L_k(\tau_j) = \sum_{l=1}^{N} \delta_{\tau_j}^{(t_k - T_l)} = \sum_{l=1}^{N} \delta_{\tau_j}^{t_{l,k}} \qquad \begin{matrix} j=1,2,3, \ \ldots \ i \\ i=1024 \\ k=\text{const.} \end{matrix} \qquad (14)$$

B6. Die Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen m-ter Ordnung, wie sie unter A3 und A4 beschrieben wurden, konnten auch mit den vorverarbeiteten Daten bei periodischer Reizung ausgeführt werden:

$$I_k^m(\tau_{1,p},\tau_{2,q}) = \sum_{l=1}^{N} \delta_{\tau_{1,p}}^{(t_{l,k-m} - t_{l,k-m-1})} \delta_{\tau_{2,q}}^{(t_{l,k} - t_{l,k-1})} \qquad (15)$$

$k = \text{const.} \qquad p,q = 1,2,3, \ \ldots \ i \qquad i = 512$.

B7. Die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden entsprechend der Methode A5 mit zwei Zuständen 0 und 1 (kürzer und länger als der Mittelwert des betreffenden k-ten Intervalls über alle aufgenommenen Perioden) für wählbare Intervallsequenzen aus der Reizantwort bestimmt. Die in Gl.(10) und Gl.(11) beschriebenen Testverfahren konnten auch hier zur Feststellung von Markov-Ketten-Eigenschaften benutzt werden.

Da diese Darstellungsarten bei einer großen Zahl von Intervallen pro Periode sehr aufwendig und unübersichtlich sind, wurde zur Komprimierung der Ergebnisse zu jedem Intervallhistogramm nach B3 der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient berechnet und diagrammatisch für das gesamte, periodische Impulsmuster ausgegeben. In ähnlicher Weise wurden zu den Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen (B6) lineare Korrelationskoeffizienten errechnet und mit Signifikanzschranken ($p<0.01$) ausgegeben. Eine Zusammenstellung der verwendeten statistischen Standardberechnungen befindet sich am Ende der Arbeit im Formelanhang.

3. Experimentelle Ergebnisse

3.1. Statische Reizbedingungen

Unter statischen Reizbedingungen wurden konstante Dehnungen des Muskels auf einen bestimmten Wert (D_o) verstanden. Die Aufnahme der Impulsfolgen begann mehrere Minuten nach der Dehnungseinstellung, um Einflüsse von Einschwingvorgängen und die anfänglichen, mehr dynamischen Antworten weitgehend auszuschließen. Trotzdem waren geringe Adaptationserscheinungen während der Aufnahmen meist nicht zu umgehen. Das konnte mit dem bloßen Auge an der Ausgabe von Programm A1 erkannt werden, es konnte aber auch durch Aufteilung der Impulsfolge in zwei gleiche Teile und Testung der Signifikanz der Differenz der Mittelwerte oder durch die Anwendung des χ^2-Tests auf Stationärität berechnet werden. Durch den von der Adaptation bedingten, langsamen Trend der Intervalle entstanden positive, serielle Korrelationen für die Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen. Die Korrelationskoeffizienten lagen dann zwischen 0.01 und 0.65 sowohl für Abhängigkeiten erster wie auch höherer Ordnung. Ein solches Ergebnis ist im Falle einer kontinuierlichen Verlängerung der Intervalle im Laufe der analysierten Impulsfolgen zu erwarten.

Für die 52 Analysen, die mit Programm A2 ausgeführt wurden, wurden mittlere Impulsintervalle und Standardabweichungen sowie Variationskoeffizienten berechnet. Die mittleren Impulsintervalle waren hyperbolisch von der Muskellänge abhängig und die Standardabweichungen waren proportional zur mittleren Intervallänge. Damit ergab sich ein konstanter Verlauf der Variationskoeffizienten, die in ein und derselben Muskelspindel nicht oder nur sehr wenig von der Muskeldehnung abhängig waren. Abbildung 3 gibt Beispiele für je eine sekundäre und eine primäre Muskelspindelafferenz. Dabei ist die hyperbolische Verlaufsform der Intervalle in Abhängigkeit von der Muskellänge bei der primären Afferenz nicht deutlich zu erkennen. Bei verschiedenen

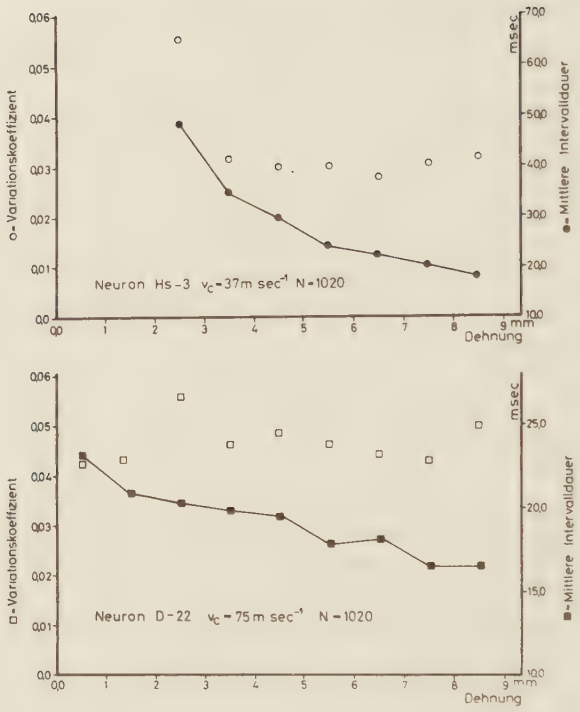


Abb.3 Mittlere Intervalldauern und Variationskoeffizienten bei statischer Reizung als Funktion der Muskeldehnung
Die ausgefüllten, verbundenen Symbole kennzeichnen die mittleren Intervalldauern einer sekundären (oben) und einer primären (unten) Muskelspindelafferenz in Abhängigkeit von der Muskeldehnung oberhalb der tonischen Schwelle in mm. Die Variationskoeffizienten sind mit unausgefüllten Symbolen eingezeichnet. Jedem dieser errechneten Werte liegt eine Datenstichprobe mit N=1020 zugrunde.

Muskelspindelafferenzen konnten Variationskoeffizienten (V) zwischen 0.015 und 0.075 beobachtet werden. Dabei waren die Koeffizienten bei sekundären Spindelafferenzen kleiner ($V<0.035$) als bei primären Afferenzen ($0.035<V<0.075$). Entsprechende Befunde wurden von MATTHEWS und STEIN (1969) veröffentlicht.

Bei der regelmäßigen Anwendung von Programm A3 und A4 fanden sich nur bei 14 der 52 Analysen negative, serielle Korrelationskoeffizienten. Nur in diesen Fällen zeigten die Neurone keine oder hinreichend geringe Adaptationserscheinungen. Das deutet besonders darauf hin, wie schwierig es war, unter experimentellen Bedingungen Stationärität für die Impulsfolgen zu erhalten.

Diejenigen Aufnahmen mit besonders geringer Adaptation wurden für die Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten nach Programm A5 herangezogen. Eine primäre Afferenz mit $85\,[m \cdot sec^{-1}]$ Leitungsgeschwindigkeit hatte bei einer Vordehnung von 1 mm über der tonischen Schwelle einen nichtsignifikanten Korrelationskoeffizienten erster Ordnung von $r=0.039$ und eine mittlere Intervalldauer von 16.06 msec. Aus einer Stichprobe von 1023 Intervallen wurde entsprechend der Methode A5 (a) die Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten erstellt:

$$P = \begin{array}{c} \\ 0 \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.454 & 0.546 \\ 0.512 & 0.488 \end{bmatrix} \end{array}$$

Der χ^2-Test auf dem $p<0.05$ Signifikanzniveau ($df=1$, $\chi^2=0.34$) bestätigte zwar die Null-Hypothese der statistischen Unabhängigkeit, trotzdem läßt die Matrix schon eine bestimmte Abhängigkeit vermuten. Es liegt somit nahe, daß eine geringe Adaptation immer noch ausgereicht hat, die ebenfalls sehr kleinen sequentiellen Abhängigkeiten zwischen den aufeinanderfolgenden Intervallen zu maskieren. Zur Ausschaltung

dieser Maskierung kam das Programm A5 (b) zur Anwendung. Die Matrizen der Übergangswahrscheinlichkeiten erster und zweiter Ordnung lauten dann:

$$P_1 = \begin{array}{c} \\ 0 \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.334 & 0.666 \\ 0.696 & 0.304 \end{bmatrix} \end{array} \qquad P_2 = \begin{array}{c} \\ 00 \\ 01 \\ 10 \\ 11 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.213 & 0.787 \\ 0.648 & 0.352 \\ 0.395 & 0.605 \\ 0.803 & 0.197 \end{bmatrix} \end{array}$$

In diesem Fall ergeben sich χ^2-Werte von 133.8 für die erste Matrix und 29.2 (df=2) für die Matrix zweiter Ordnung. Beide Werte sind signifikant ($p < 0.0005$). Das sagt einerseits generell aus, daß eine sequentielle Abhängigkeit vom Typ einer Markov-Kette vorliegt, andererseits deutet es darauf hin, daß die Kenntnis zweier vorangehender Zustände die Voraussage des nachfolgenden Zustandes sicherer macht als nur die Kenntnis des unmittelbar vorangehenden Zustandes allein. Es handelt sich hierbei also um eine Markov-Kette höherer Ordnung, der angewandte Test kann in dieser Form allerdings nicht entscheiden, ob ein Prozeß zweiter oder höherer Ordnung vorliegt. Entsprechende Ergebnisse konnten mit Programm A5 (b) bei allen untersuchten primären und sekundären Muskelspindelafferenzen gefunden werden. Das bedeutet, daß für den Fall der auf zwei Zustände reduzierten Intervallfolge ein Markov-Prozeß mindestens zweiter, wahrscheinlich aber höherer Ordnung zugrunde liegt.

3.2. Sinusförmige Reizung

3.2.1. Zeitliche Beziehungen zwischen Impulsmuster und Reiz

In einer früheren Publikation zeigten GRÜSSER und THIELE (1968), daß eine sinusförmige Modulation der Momentanfrequenzen (Kehrwerte der Intervalle) nur unter sehr begrenzten

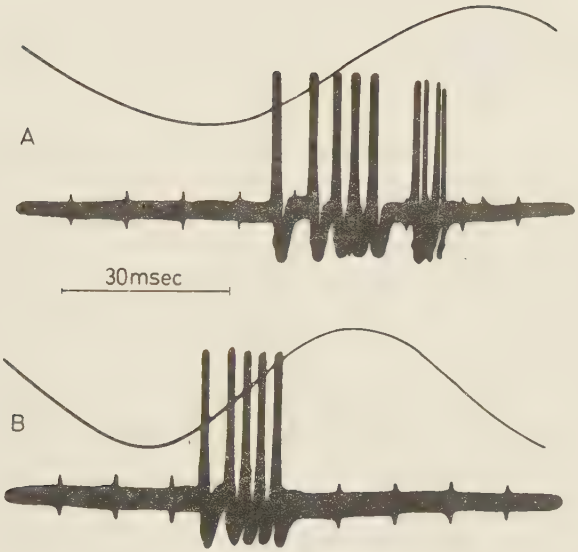


Abb.4 Reizantworten einer primären Muskelspindelafferenz
Die Reizamplitude betrug 2 mm, die Leitungsgeschwindigkeit der Afferenz war 110 $[m \cdot sec^{-1}]$. Es wurden jeweils etwa 30 neuronale Reizantworten photographisch überlagert.
A. Das letzte Intervall zeigt deutlich größere Fluktuation.
B. Nach geringer Erhöhung der Reizfrequenz ist das Muster wieder sehr stabil und der letzte Impuls ist weggefallen.

Bedingungen bei sinusförmiger Reizung auftritt: Amplituden unter 1 mm, Modulationsgrade unter 0.1, statische Vordehnung über 5 mm oberhalb der tonischen Schwelle und Reizfrequenzen unter 3 Hz. Unter abweichenden Bedingungen traten asymmetrische Momentanfrequenzverläufe und Pausen während der Entdehnung des Muskels auf (Nichtlinearität erster und zweiter Art, GRÜSSER und THIELE (1968)).

Abbildung 4 zeigt Originalregistrierungen einer sinusförmig gereizten,primären Muskelspindelafferenz. Unter diesen Reizbedingungen gewonnene Daten wurden hinsichtlich der zeitlichen Beziehung zwischen Reiz und Impulsen mit Programm B2 und B5 untersucht. Eine außerordentlich genaue Zuordnung von Reiz und ausgelösten Impulsen konnte festgestellt werden. Die Standardabweichungen der Zeitpunkte des Auftretens von einzelnen Impulsen gleicher Ordnungszahl (Programm B5) betrugen zwischen 0.9 msec für den ersten Teil der Impulsserie, die jeweils von einer Reizperiode ausgelöst wurde, und bis zu 8.5 msec für den letzten Impuls, der oft erst nach Überschreiten des Reizmaximums ausgelöst wurde. Die mittlere Standardabweichung der Impulslatenzen betrug 2.5 msec. Die Tatsache, daß die Antwort auf eine Reizperiode häufig insgesamt vor dem Reizmaximum lag und die höchste Momentanfrequenz auch vor dem Wendepunkt im Anstieg des Reizsinus auftreten konnte, zeigt die Abhängigkeit der Reizantwort nicht nur vom ersten Differentialquotienten (dl/dt) sondern besonders bei primären Afferenzen auch vom zweiten Differentialquotienten (d^2l/dt^2) (SCHÄFER und HENATSCH, 1967; GRÜSSER und THIELE, 1968).

3.2.2. Die Streuung der Impulsintervalle

Die Zahl der Impulse, die durch eine Reizperiode ausgelöst wurden, war abhängig von der Reizamplitude, der statischen Vordehnung und der Reizfrequenz. Unter gleichbleibenden Reizbedingungen war diese Zahl weitgehend konstant.

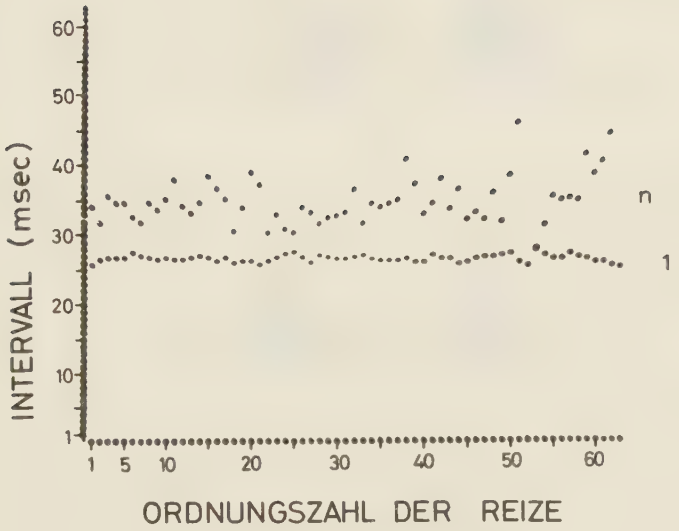


Abb.5 Ausgewählte Intervalle (erstes und letztes) aus einem periodisch auf sinusförmigen Reiz von 6 Hz antwortenden Impulsmuster sind auf der Ordinate aufgetragen. Die Abszisse gibt die Reizperiode an, in der das dargestellte Intervall jeweils gemessen wurde. Das erste Intervall (Mittelwert 27 msec) streut erheblich weniger als das letzte Intervall (Mittelwert 36 msec). Es handelte sich um eine sekundäre Muskelspindelafferenz mit 27 $[m \cdot sec^{-1}]$ Leitungsgeschwindigkeit bei 6.5 mm Vordehnung und 0.9 mm Reizamplitude.

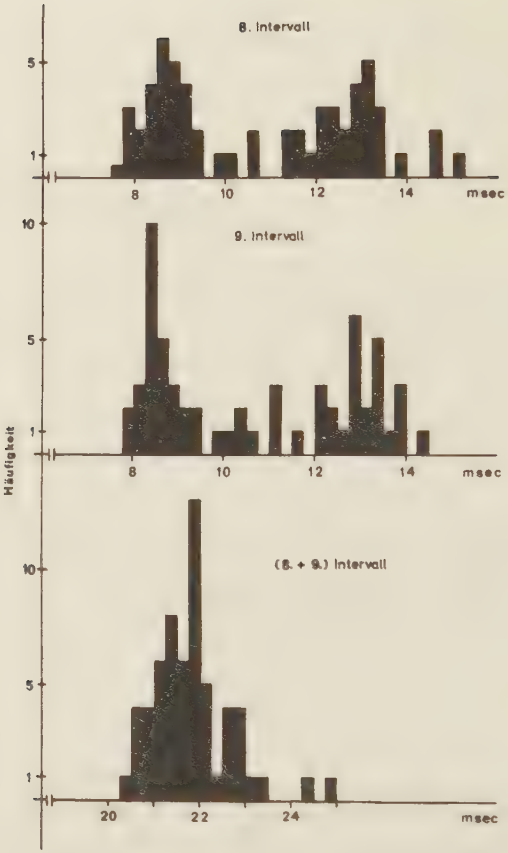


Abb.6 Intervallhistogramme erster und zweiter Ordnung Reizantwort einer primären Muskelspindelafferenz mit $v_c = 120 \left[m \cdot sec^{-1}\right]$, d= 2.5 mm, A= 1.0 mm, f= 2.5 Hz. Das 8. und 9. Intervall aus der periodischen Impulsfolge zeigt deutlich bimodale Häufigkeitsverteilung. Die Verteilung der Summe dieser Intervalle (Histogramm zweiter Ordnung) ist eher unimodal und hat eine geringere Streuung.

Durch Veränderung der Reizparameter konnte besonders der letzte Impuls einer periodischen Reizantwort betroffen werden, während das restliche Impulsmuster gegen geringe Variationen der Reizwerte relativ unempfindlich war. Die Fluktuationen der Impulsintervalle bei gleichbleibenden Reizbedingungen sollen im Folgenden quantitativ beschrieben werden.

Abbildung 5 demonstriert die unterschiedliche Streuung des ersten und letzten Intervalls bei sinusförmiger Reizung einer sekundären Muskelspindelafferenz. Die starke Streuung des letzten Intervalls wird, wie man qualitativ in Abb.4 vergleichen kann, fast ausschließlich durch das Verhalten des letzten Impulses bedingt.

Mit Programm B3 konnten die einzelnen Intervalle ihrer Ordnungszahl nach getrennt in Histogrammform dargestellt werden. Dabei wurden 45 bis 120 Reizperioden verarbeitet. Die überwiegende Zahl der Histogramme war unimodal (etwa 90 %) und ein kleiner Teil (um 10 %) zeigte bimodale Häufigkeitsverteilungen. Die bimodalen Verteilungen waren nur bei kurzen Intervallen unter 15 msec Dauer anzutreffen. Sie waren deshalb meist im Bereich der stärksten Steigung des Reizes lokalisiert. Dieser Befund weist auf einen nichtmonotonen Schwellenverlauf an der impulserzeugenden Membran hin. Wurden zwei bimodale Häufigkeitsverteilungen bei aufeinanderfolgenden Intervallen aus dem Impulsmuster gefunden, ergab sich für das Intervallhistogramm zweiter Ordnung eine eher unimodale Verteilung mit verringerter Streuung (Abb.6).

Für die zu erwartende Streuung bei der Summation zweier unabhängig verteilter Wertemengen gilt (nach PARZEN,1966):

$$\mathrm{Var}\left[\sum_{k=1}^{n} x_k\right] = \sum_{k=1}^{n} \mathrm{Var}\left[x_k\right] \; ; \; \mathrm{Kov}\left[x_k, x_j\right] = 0, \quad k \neq j \quad .$$

Demgegenüber ergibt sich für sequentiell voneinander

abhängige Verteilungen (Var = Varianz; Kov = Kovarianz):

$$\mathrm{Var}\left[\sum_{k=1}^{n} x_k\right] = \sum_{k=1}^{n} \mathrm{Var}\,[x_k] + 2\sum_{k=1}^{n}\sum_{j=k+1}^{n} \mathrm{Kov}\,[x_k, x_j] \;.$$

Daraus ergibt sich,daß die Streuung der resultierenden Verteilung nur kleiner als die Streuungen der Einzelverteilungen sein kann, wenn eine negative Kovarianz vorliegt. Das bedeutet, daß auf ein relativ kurzes k-tes Intervall ein relativ längeres (k+1)-tes Intervall folgen muß und umgekehrt. Entsprechend stellt sich auch der Befund für die unimodalen Verteilungen dar: die Standardabweichungen der Einzelverteilungen betrugen 1.4 bis 2.6 msec und die dazugehörigen Variationskoeffizienten waren $0.15<V<0.25$; demgegenüber ergaben sich für die Histogramme zweiter Ordnung 0.9 bis 1.2 msec und $0.045<V<0.063$. Vergleichbare Resultate werden von MATTHEWS und STEIN (1969) für statische Reizbedingungen geschildert. Die Variationskoeffizienten für die gesamten Impulsmuster von N Reizperioden berechnet ergaben 0.025 und die Standardabweichung lag immer im Bereich der Standardabweichung des letzten Impulses.

Außer der besonders starken Streuung des letzten Intervalls, wie sie in Abbildung 5 demonstriert wurde, zeichnet sich der letzte Impuls unter bestimmten Bedingungen durch eine weitere Besonderheit aus. Das Auftreten des n-ten Impulses konnte inkonstant werden. Dabei war das Ausfallen des n-ten Impulses von der Länge des (n-1)-ten Intervalls abhängig. Wenn das (n-1)-te Intervall besonders lang war, trat der n-te Impuls nicht mehr auf (vgl. Abb.25 oben).

Außer der Größe der Variationskoeffizienten mußte untersucht werden, ob eine Abhängigkeit von der Ordnungszahl der betreffenden Intervalle (und damit von der Reizzeitfunktion) bestand. Dabei konnten vier Typen unterschieden werden, die verschiedene Verläufe der Koeffizienten innerhalb der Impulsmuster repräsentieren (Abb.7). Die Übergänge zwischen diesen Typen sind fließend.

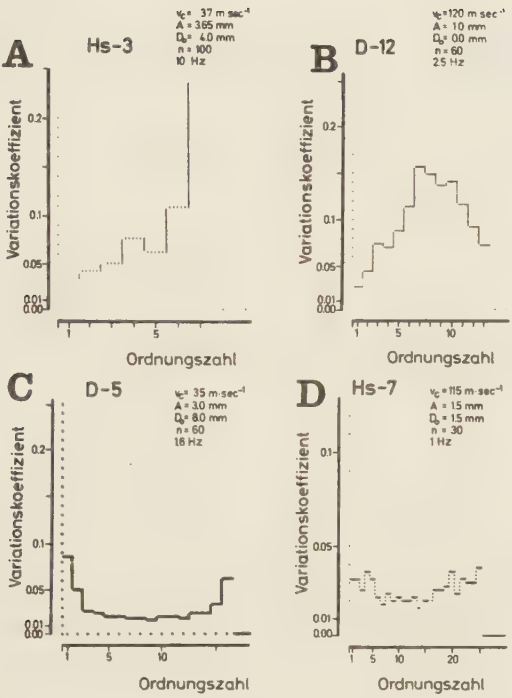


Abb.7 Vier Abhängigkeitstypen der Variationskoeffizienten von der Ordnungszahl der Intervalle aus periodischen, sinusförmig ausgelösten Impulsmustern

	Hz	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
I	0.8-2.2	21.5	8.25	62.5	8.25
II	2.5	11.5	68.5	20.0	-
III	3.3-10.0	65.0	35.0	-	-

Tabelle 1 Die Verteilung der Verlaufstypen auf drei Reizfrequenzgruppen (I N=24; II N=35; III N=23)

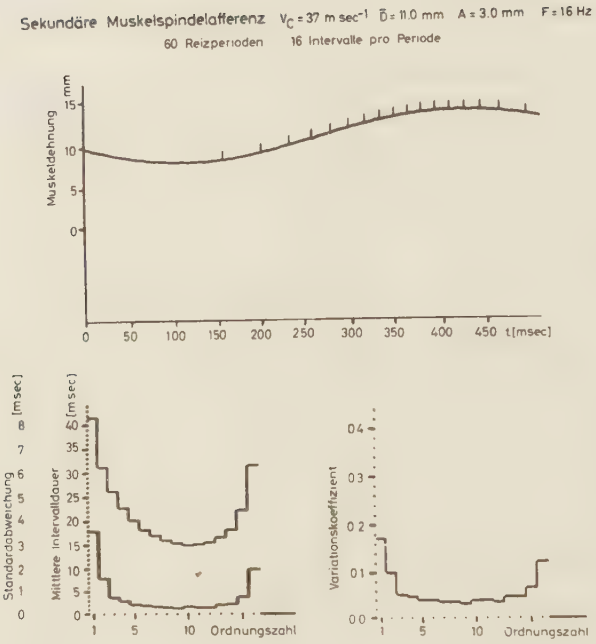


Abb.8 Im oberen Abbildungsteil ist die Reizkurve mit markierten Zeitpunkten der Impulsentstehung dargestellt. Der Beginn der Reizkurve fällt mit dem Triggerpunkt (T_1) zusammen. Man erkennt, daß in der Pause zwischen den periodischen Impulsmustern getriggert wurde. Unten werden die Diagramme der mittleren Intervalldauern, der Standardabweichungen und der Variationskoeffizienten gezeigt.

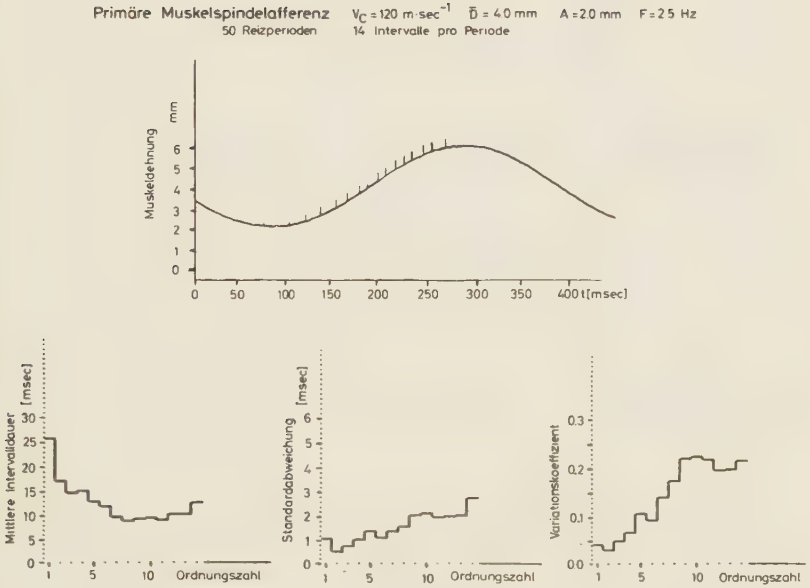


Abb.9 Zusammenstellung der Diagramme von Reizkurve, Intervalldauern und Streuungsmaßen für eine primäre Muskelspindelafferenz, die zugleich den Verlaufstyp B der Variationskoeffizienten zeigt. Hier wie auch in Abbildung 8 kann die Beziehung zwischen Ordnungszahl der Intervalle und zeitlicher Lage auf der Reizkurve leicht hergestellt werden.

Typ C wurde nur bei Reizfrequenzen unter 2 Hz gefunden. Das gilt auch für Typ D, dessen Koeffizienten sich im Bereich der Variationskoeffizienten bei statischer Reizung bewegen. Die Abhängigkeit der Variationskoeffizienten von der Ordnungszahl der Intervalle war keine charakteristische Eigenart einzelner Muskelspindelafferenzen, sondern wurde von folgenden Faktoren bestimmt: (1) Vorgänge an der impulserzeugenden Membran, (2) Modulationsgrad der Sinusreize und (3) Reizfrequenz. Bei (1) konnte allerdings die Klassifizierung der Afferenzen eine geringe Rolle spielen. Meist ließen sich jedoch unabhängig von (1) nur durch Veränderung von (2) und (3) die Verlaufstypen A,B und C bei derselben Afferenz feststellen. Tabelle 1 schlüsselt die Verteilung der Typen unabhängig von anderen Faktoren für drei Reizfrequenzgruppen auf. Die Häufung bestimmter Typen in jeweils unterschiedlichen Reizfrequenzbereichen ist deutlich zu erkennen.

Die Intervallängen, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten werden zusammen mit den von Programm B1 auf der Reizkurve lokalisierten Impulsen für eine sekundäre und eine primäre Muskelspindelafferenz in Abbildung 8 und 9 dargestellt. Es ist gut zu sehen, wie bei der sekundären Afferenz die Impulsfolge etwas über das Reizmaximum hinausreicht und wie bei diesem Neuron mit niedriger Reizfrequenz Intervalle und Standardabweichungen gleichsinnig verlaufen. Demgegenüber endet bei der primären Afferenz das Impulsmuster schon vor dem Reizmaximum und die Intervalldauer verläuft gegensinnig zu den Standardabweichungen und relativen Streuungen (Variationskoeffizienten): die Streuungen nehmen mit abnehmender Intervallänge relativ und sogar absolut zu.

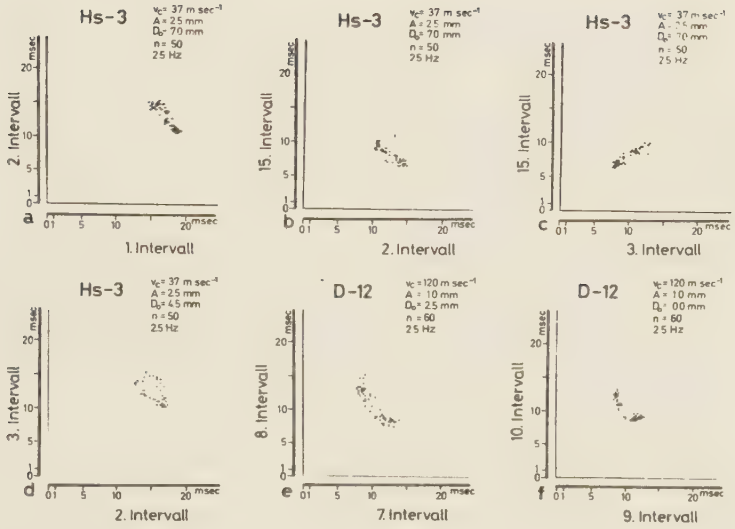


Abb.10 Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen a-d sekundäre Muskelspindelafferenz Hs-3: a). negative Abhängigkeit zwischen erstem und zweitem Intervall (r=-0.88); b). bei derselben Aufnahme noch signifikante negative Korrelation in einer Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellung 13. Ordnung (r=-0.9); c). positive Abhängigkeit in der dazugehörigen Darstellung 12. Ordnung (r=+0.92); d). bei einer anderen Reizsituation ergibt sich eine Abhängigkeit vom ellyptischen Typ, wie sie aus periodischen Intervallschwankungen resultiert, wenn diese phasenverschoben sind (vgl. Abb.15); e). und f). sind Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen erster Ordnung von einer primären Afferenz bei zwei verschiedenen Vordehnungen. Der angedeutete hyperbolische Verlauf impliziert nichtlinear zunehmenden Einfluß auf das folgende Intervall, wenn das vorangehende kürzer wird.

3.2.3. Sequentielle Abhängigkeiten innerhalb der Impulsmuster

Bisher wurden sämtliche Ergebnisse ohne Berücksichtigung sequentieller Abhängigkeiten geschildert. Den ersten Hinweis auf das Vorhandensein solcher Abhängigkeiten gaben die Histogramme zweiter Ordnung mit ihren reduzierten Streuungen im vorangehenden Abschnitt. Weitere Methoden zur Untersuchung von sequentiellen Abhängigkeiten sollen nun Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen mit dazu berechneten linearen Korrelationskoeffizienten erster und höherer Ordnung und die Ermittlung von Übergangswahrscheinlichkeiten erster und höherer Ordnung für die auf zwei Zustände reduzierte Intervallfolge sein.

3.2.3.1. Verbundwahrscheinlichkeiten erster und höherer Ordnung

Die graphischen Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen für ausgewählte Intervalle aus den periodischen Antworten auf 45 bis 120 Reizperioden geben Auskunft über den Grad und die Art der sequentiellen Abhängigkeiten. Abbildung 10 demonstriert die verschiedenen Typen linearer und nichtlinearer Abhängigkeiten. Letztere traten nur in einem kleineren Teil der Analysen auf (unter 20 %), wodurch sich die Anwendung des linearen Korrelationskoeffizienten für das vorliegende Datenmaterial rechtfertigen ließ. Bei der Teilabbildung 10 d). geht die Information, die in der Darstellung enthalten ist, natürlich bei der Berechnung eines linearen Korrelationskoeffizienten fast völlig verloren. Tatsächlich liegt dabei eine noch weiterreichende Determiniertheit des Impulsmusters vor (vgl.Abb.15). Das gilt in abgeschwächter Form auch für die Abbildungen 10 e). und f).

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem ersten und zweiten Intervall wurde als $r_{1,2}$ definiert, der zwischen dem

zweiten und dritten Intervall als $r_{2,3}$ und der zwischen dem b-ten und k-ten Intervall als $r_{b,k}$. Als Ordnung des Korrelationskoeffizienten wird dabei (k - b) bezeichnet.

Die typischen Verläufe der Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Ordnungszahl der Intervalle werden für eine primäre und eine sekundäre Muskelspindelafferenz bei 2.5 Hz Reizfrequenz in den Abbildungen 11 und 12 als Beispiele dargestellt. Der Verlauf für die Koeffizienten erster Ordnung war fast immer gleichartig: für die ersten Intervalle ergaben sich positive oder gering negative Werte, die im Verlauf des weiteren Impulsmusters signifikant negativ wurden und bei den letzten Intervallen wieder im schwach negativen oder positiven Bereich endeten. Die Reichweite solcher signifikanten Korrelationen bezüglich höherer Ordnungen ließ sich schon in Abbildung 10 b,c abschätzen, wo sich deutlich Abhängigkeiten 12. und 13. Ordnung zeigten. Bei den Korrelationskoeffizienten höherer Ordnung in Abbildung 11 und 12 bestätigt sich dieser Befund. Besonders fällt auf, daß die Koeffizienten der (j+1)-ten Ordnung einen entgegengesetzten Verlauf wie die der j-ten Ordnung aufweisen. Das erklärt sich weitgehend aus der starken negativen Kovarianz aufeinanderfolgender Intervalle.

Die Abnahme der Abhängigkeit mit höheren Ordnungen wurde entscheidend von der Intervallänge beeinflußt, die ihrerseits von der Reizfrequenz und den anderen Reizparametern abhängt. Abbildung 13 zeigt das an einer primären Muskelspindelafferenz bei 1 Hz Reizfrequenz und geringer Reizamplitude. Die Koeffizienten zweiter Ordnung zeigen hier schon keinen gegensinnigen Verlauf mehr und unterscheiden sich kaum noch signifikant von Null. Bei den Koeffizienten erster Ordnung fällt besonders der Beginn und das Ende im signifikant positiven Bereich auf. Eine Erklärung hierfür ist die Auslösung der zugehörigen Impulse im abfallenden Teil des Generatorpotentials, eine andere die Abhängigkeit der Korrelationskoeffizienten von der Intervalldauer.

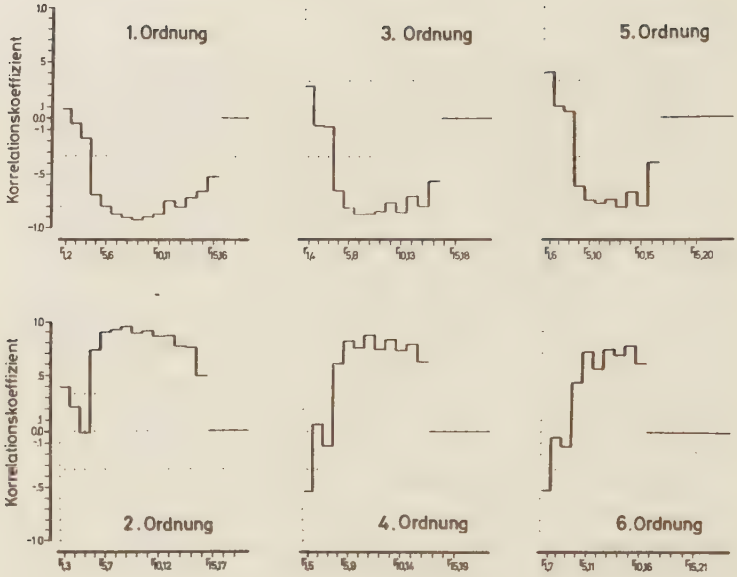


Abb.11 Diagrammatische Darstellung der Korrelationskoeffizienten erster bis sechster Ordnung. Die primäre Muskelspindelafferenz wurde sinusförmig gereizt (v_c=120 $[m \cdot sec^{-1}]$, d=2.5 mm, A=1.0 mm, f=2.5 Hz). Die Zahl N der aufgenommenen Reizperioden betrug 60. Die gepunkteten Linien oberhalb und unterhalb der Null-Linie geben ein Signifikanzniveau von $p<0.01$ an.

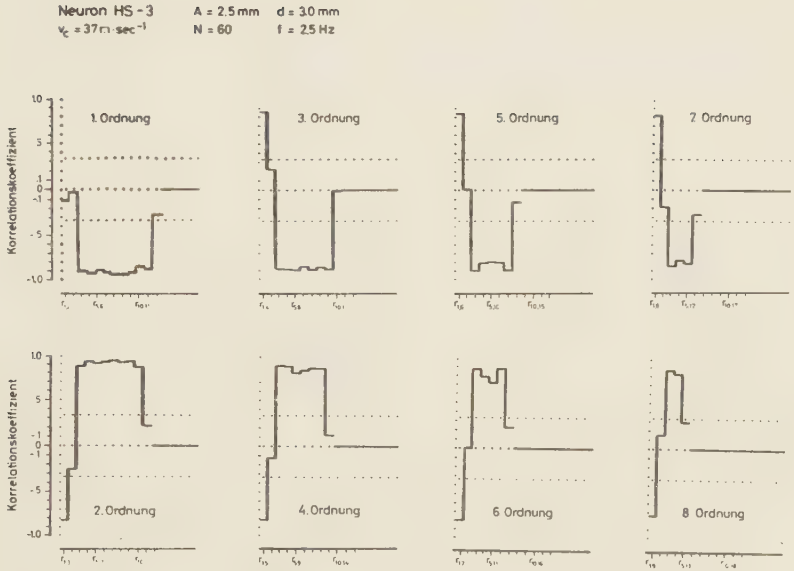


Abb.12 Korrelationskoeffizienten erster bis achter Ordnung für eine sekundäre Muskelspindelafferenz
Die technischen Daten der Aufnahme sind in der Abbildung angegeben. Die starke sequentielle Determiniertheit der Impulsmuster gilt auch für sekundäre Spindelafferenzen.

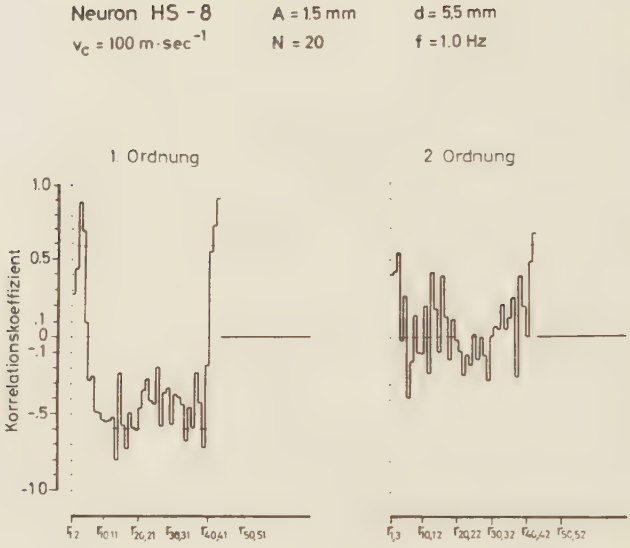


Abb.13 Diagrammatisch dargestellte Korrelationskoeffizienten erster und zweiter Ordnung bei sinusförmiger Reizung Die Reizfrequenz betrug 1 Hz und die Auswertung demonstriert vor allem, wie bei größeren Intervallängen die sequentiellen Abhängigkeiten innerhalb der Impulsmuster nachlassen.

Bei der Betrachtung einiger Korellogramme, wie sie in Abbildung 14 wiedergegeben sind, konnte man eine Abhängigkeit im Sinne einer Markov-Kette erster Ordnung voraussagen. Am Beispiel des Neurons D-12 kann man außerdem ein fast lineares Abnehmen des Grades der Korrelationen beobachten, während die ebenfalls primäre Afferenz D-14 sich deutlich anders verhält.

3.2.3.2. Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten

Für diese Analysen wurden Aufnahmen von 56 bis 592 Reizperioden verwendet. Wegen der hohen zeitlichen Konstanz der Reizantwort konnte für Intervalle, die jeweils zum gleichen Zeitpunkt relativ zur Reizperiode auftraten, über viele Perioden ein "quasi-steady-state" angenommen werden.

In vielen Teilanalysen wurden Serien aufeinanderfolgender Intervalle gleicher Ordnungszahl aus den periodisch wiederkehrenden Reizantworten auf Markov-Ketten-Eigenschaften untersucht. Entsprechend der oben angeführten Argumentation war dabei der Forderung nach Stationärität, die für diese Analysen unerläßlich war, genüge getan. Die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen zwei bis sieben aufeinanderfolgenden Intervallen wurden berechnet (Programm B7) und eine Antwort auf die Frage gesucht: mit welcher Wahrscheinlichkeit kann vorausgesagt werden, ob ein k-tes Intervall kürzer oder länger wird als sein Mittelwert aus allen aufgenommenen Reizperioden, wenn man den Zustand von einem bis zu sechs vorangehenden Intervallen in dieser Hinsicht kennt? Kann die Voraussage durch Kenntnis mehrerer vorausgehender Zustände sicherer werden als bei Kenntnis nur des unmittelbar vorangehenden Intervalls? Dazu wurden die χ^2-Tests verwendet, die in Gl.(10) und (11) beschrieben wurden.

Als Beispiel sei zuerst eine primäre Muskelspindelafferenz vorgestellt (v_c=120[m·sec^{-1}], $\bar{d}$=5.0 mm, A=2.0 mm, f=2.5 Hz).

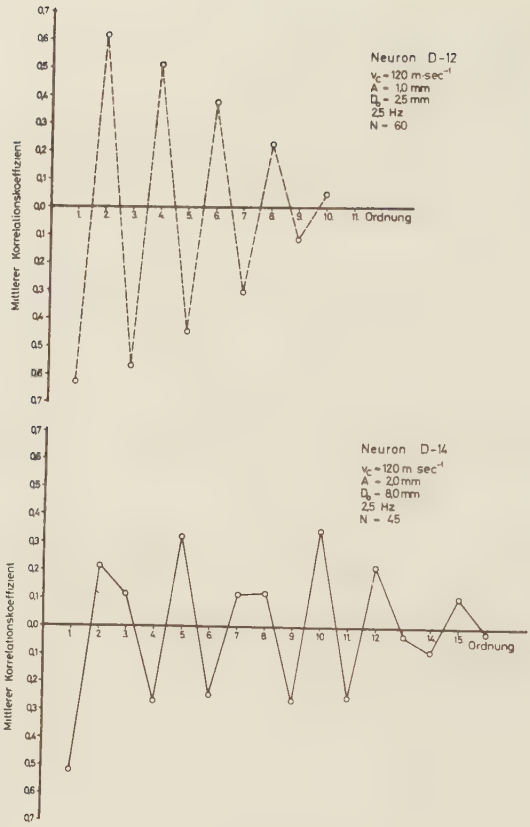


Abb.14 Korrelogramme der mittleren linearen Korrelationskoeffizienten von zwei primären Muskelspindelafferenzen Die Ordnung der Korrelationskoeffizienten ist auf der Abszisse aufgetragen.

Das periodische Impulsmuster dieser Aufnahme bestand aus jeweils 15 Intervallen pro Reizperiode und es wurden N=101 Perioden analysiert. Die untersuchte Afferenz gehörte zu einer großen Gruppe von primären Afferenzen, die die gleiche Art von Abhängigkeit über das gesamte Impulsmuster zeigten. Eine Ausnahme wurde nur in vereinzelten Fällen von den ersten oder letzten Intervallen gemacht. Die Übergangswahrscheinlichkeitsmatrix erster Ordnung lautete für das erste und zweite Intervall

$$P_{1,2} = \begin{array}{c} \\ 0 \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.705 & 0.295 \\ 0.508 & 0.492 \end{bmatrix} \end{array} ,$$

für das siebte und achte Intervall

$$P_{7,8} = \begin{array}{c} \\ 0 \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.089 & 0.911 \\ 0.978 & 0.022 \end{bmatrix} \end{array}$$

und für die letzten beiden Intervalle (14. und 15.)

$$P_{14,15} = \begin{array}{c} \\ 0 \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.123 & 0.877 \\ 0.910 & 0.090 \end{bmatrix} \end{array} .$$

Sämtliche Tests unterstützen die Hypothese einer Markov-Kette erster Ordnung. χ^2 betrug für die ersten Intervalle 3.94 und zwischen 32.1 und 78.8 für die Intervalle 5 bis 15. Das ist sehr signifikant ($p<0.0005$) bei einem Freiheitsgrad. Die Tests auf Abhängigkeiten höherer Ordnung waren nicht signifikant für die ersten 10 Intervalle, aber sehr signifikant für die Intervalle 10/11/12 und 9/10/11. Die Matrizen höherer Ordnung zeigten, daß grundsätzlich nicht drei oder vier lange beziehungsweise kurze Intervalle aufeinander folgen.

Bei einer anderen Afferenz derselben Gruppe (v_c=120[m·sec^{-1}], $\bar{d}$=3.5 mm, A=1.0 mm, f=2.5 Hz, N=56) wird der im Vorangehenden nur angedeutete Wechsel bei den ersten Intervallen

deutlicher. Der Abhängigkeitstyp bleibt dann vom 2. und 3. Intervall an bis zum Ende des Impulsmusters gleich.

$$P_{1,2} = \begin{bmatrix} 0.566 & 0.444 \\ 0.241 & 0.759 \end{bmatrix} \quad P_{2,3} = \begin{bmatrix} 0.364 & 0.636 \\ 0.735 & 0.265 \end{bmatrix}$$

Die erste Matrix ist analog zu den zeitweise positiven Korrelationskoeffizienten im ersten Teil des Impulsmusters zu verstehen. Hier ergab sich ein signifikantes Testergebnis für eine Markov-Kette höherer Ordnung beim 3., 6., 9. bis 11. und 14. Intervall.

Bei einer weiteren primären Muskelspindelafferenz (v_c=88m/sec f=4.2 Hz, N=505, 13 Intervalle pro Reizperiode) fanden sich die folgenden Matrizen, die insgesamt geringe Abhängigkeiten und Typenwechsel zeigen:

$$P_{1,2} = \begin{bmatrix} 0.385 & 0.615 \\ 0.704 & 0.296 \end{bmatrix} \quad P_{2,3} = \begin{bmatrix} 0.578 & 0.422 \\ 0.301 & 0.699 \end{bmatrix}$$

$$P_{6,7} = \begin{bmatrix} 0.349 & 0.651 \\ 0.601 & 0.399 \end{bmatrix} \quad P_{12,13} = \begin{bmatrix} 0.686 & 0.314 \\ 0.479 & 0.521 \end{bmatrix}$$

Hier erbrachten die Tests auch keine signifikanten Werte für eine Abhängigkeit erster Ordnung bei $P_{3,4}$, $P_{5,6}$, $P_{9,10}$ und $P_{11,12}$. Für das dritte Intervall enthielten die Übergangswahrscheinlichkeiten zweiter Ordnung mehr Information als die erster Ordnung. Die Matrix lautet dazu:

$$P_{1,2,3} = \begin{array}{c} \\ 00 \\ 01 \\ 10 \\ 11 \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} 0 & 1 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 0.700 & 0.300 \\ 0.234 & 0.766 \\ 0.531 & 0.469 \\ 0.398 & 0.602 \end{bmatrix} \end{array}$$

Dieselbe Afferenz bei einer anderen Reizfrequenz (f=2.9 Hz, N=387) demonstriert nocheinmal die sehr geringe Abhängigkeit im Bereich des zweiten bis vierten Intervalls:

$$P_{2,3} = \begin{bmatrix} 0.539 & 0.461 \\ 0.551 & 0.449 \end{bmatrix} \qquad P_{3,4} = \begin{bmatrix} 0.498 & 0.502 \\ 0.500 & 0.500 \end{bmatrix}$$

Eine sekundäre Afferenz (v_c=35$[m \cdot sec^{-1}]$, $\bar{d}$=5.5 mm, A=1.5 mm) wurde mit verschiedenen Reizfrequenzen untersucht. Bei 4.3 Hz (N=592) ergaben sich nur für $P_{3,4}$, $P_{4,5}$ und $P_{7,8}$ signifikante Testergebnisse. Abhängigkeiten höherer Ordnung konnten nicht gefunden werden. Die Abhängigkeiten waren hier nicht vom sonst üblichen kurz-lang, lang-kurz-Typ, sondern aufeinanderfolgende Intervalle befanden sich häufiger im selben Zustand. Mit 2.5 Hz (N=418) zeigten alle 16 Intervalle signifikante Testwerte und in allen Fällen außer für das 7.,8.,12. und 13. Intervall war die Abhängigkeit vom soeben geschilderten Typ. Nur bei einem Drittel der Übergangswahrscheinlichkeiten ergab sich ein höherer Wert für ein kurzes Intervall nach einem langen als für ein weiteres langes. Die Tests auf Abhängigkeiten vom Typ einer Markov-Kette höherer Ordnung waren für $P_{2,3,4}$, $P_{3,4,5}$, $P_{4,5,6}$, $P_{13,14,15}$ und $P_{14,15,16}$ signifikant. In den Matrizen höherer Ordnung zeigten sich hohe Wahrscheinlichkeiten für ein kurzes Intervall nach zwei langen und umgekehrt.

3.2.4. Abhängigkeiten zwischen den Reizantwortperioden

Ergebnisse, die mit Programm B2 erhalten wurden, verdeutlichten eine Abhängigkeit, die über das Impulsmuster einer Reizperiode hinaus wirksam war (Abb.15). Wahrscheinlich wird durch den letzten Impuls Information in das Impulsmuster der folgenden Reizperiode übertragen, wobei dieser letzte Impuls seinerseits besonders von der vorangehenden Impulsserie beeinflußt wurde.

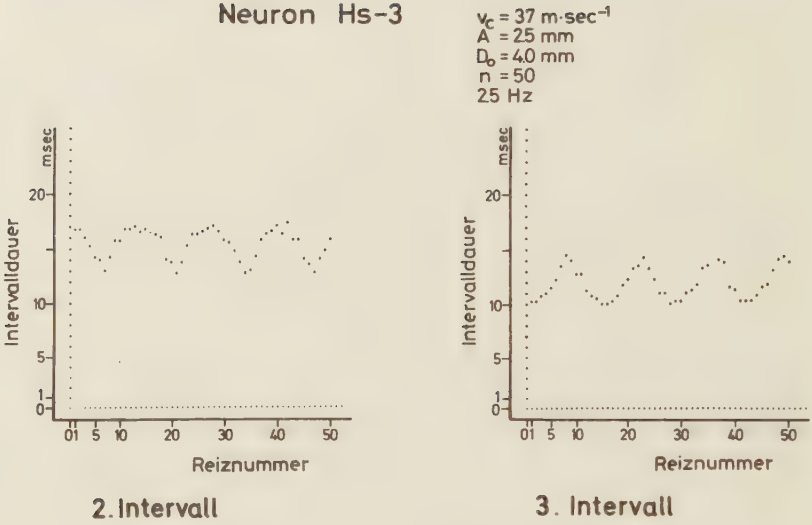


Abb.15 Periodische Veränderungen von Intervallängen über 50 aufeinanderfolgende Perioden gemessen. Im Vergleich der linken und der rechten Darstellung erkennt man das umgekehrt proportionale Verhalten der aufeinanderfolgenden Intervalle: wenn das zweite Intervall zunehmend kürzer wird, wird das dritte länger und umgekehrt. Parallel zu der Periodik trat viermal ein 19. Impuls in der sonst 18 Impulse aufweisenden Reizantwort auf. Die Periode (P) der Intervallängenänderung beträgt hier etwa 6.0 sec und verkürzt sich mit zunehmender Vordehnung (d): d=6.5 mm, P=5.8 sec; d=9.5 mm, P=4.6 sec.

4. Diskussion der experimentellen Befunde

Die experimentellen Ergebnisse lassen sich insgesamt zu einer einfachen Modellvorstellung zusammenfassen. Dabei waren die nicht-linearen Eigenschaften des Systems von besonderem Interesse. An ihnen kann jeder der vier Schritte der Reizverarbeitung und Reizübertragung beteiligt sein:

(1) die Übertragung des Dehnungsreizes vom Reizmotor über den Stahldraht zum Muskel,
(2) die mechanischen Übertragungseigenschaften des viskös-elastischen Materials der intra- und extrafusalen Muskelfasern durch plastische Verformungen und Änderung des Winkels zwischen Dehnungsachse des Muskels und der Muskelspindelachse,
(3) die Transformation der Spindeldehnung in das Generatorpotential und
(4) die Umwandlung des amplitudenmodulierten Generatorpotentials in fortgeleitete Impulse, die eine Impulsfrequenzcodierung darstellen.

Der Einfluß dieser vier Teilschritte auf das Verhalten des untersuchten Systems muß diskutiert werden. Die Amplituden- und Phasenfrequenzgänge des Reizmechanismus wurden durchgemessen (THIELE, 1968) und tragen in dem verwendeten Frequenzbereich von 0.5 bis 25 Hz sicher nicht zu den beobachteten Nicht-Linearitäten bei. Zum zweiten Schritt wurden von DABBERT und GRÜSSER (1968) Berechnungen angestellt, die nachweisen, daß die Winkeländerungen zwischen Muskelspindel und Muskelachse beim gefiederten Muskel nicht ausreichen, um die Abweichungen von einer linearen Beziehung zwischen Reiz und neuronaler Reizantwort zu erklären. Von HOFFMANN und SCHÄFER (1969) wurde zu diesem Punkt festgestellt, daß die Beschleunigungsantwort der Muskelspindeln von der initialen Länge des Muskels abhängig war, worin Einflüsse der plastischen Eigenschaften der Muskelfasern gesehen werden können.

Zu (3) liegen unterschiedliche Messungen vor. OTTOSON (1965) leitete Receptorpotentiale an isolierten Froschmuskelspindeln ab, die eine nicht-lineare Transformation des Reizes schon auf dieser Stufe seiner Verarbeitung wahrscheinlich machen. Frühere Messungen von KATZ (1952) unterstützen eher eine lineare Reiz-Generatorpotential-Beziehung.

Sehr deutliche Nicht-Linearitäten spielen jedoch sicher bei der Transformation des Receptorpotentials in fortgeleitete Nervenaktionspotentiale eine Rolle. Sie ergeben sich aus dem zeitlichen Verlauf der Schwelle für die Auslösung eines Impulses und der Zeitfunktion des Receptorpotentials. Wenn man die möglichen Beiträge der Schritte (2) und (3) zur Nicht-Linearität des Übertragungssystems vernachlässigte, konnten die gesamten experimentellen Befunde dieser Arbeit mit Hilfe eines Modells erklärt werden, das ausschließlich eine funktionelle Beschreibung von (4) darstellte. Der Impulserzeugungsmechanismus wurde in Form von Generatorpotential- und Schwellenzeitfunktionen ausgedrückt,und für (3) wurde eine lineare Differentialgleichung zweiter Ordnung angenommen (SCHÄFER, HENATSCH, 1967). Das Generatorpotential hat damit bei sinusförmiger Reizung einen sinusförmigen Verlauf mit einer positiven Phasenverschiebung zwischen 90 und 180 Grad bei primären und sekundären Muskelspindelafferenzen (GRÜSSER,THIELE, 1968).

Unpublizierte Daten aus Experimenten mit überschwelliger, elektrischer Reizung von Ia-Fasern (GRÜSSER, 1962) wiesen auf eine wichtige Eigenschaft bei repetitiver Impulsauslösung hin: die Schwelle für nachfolgende Impulse erhöht sich in Abhängigkeit von der Zahl und zeitlichen Verteilung der vorangehenden Impulse. Dieser Effekt wird als Summation von Schwellenresten interpretiert (REISS, 1962; WILSON, 1966). Abbildung 16 gibt den Vorgang der Impulsentstehung schematisch wieder. Dabei werden hyperbolische Schwellenverläufe und ein überlagertes Rauschen mit unbekannten Eigenschaften angenommen (BULLER, 1965).

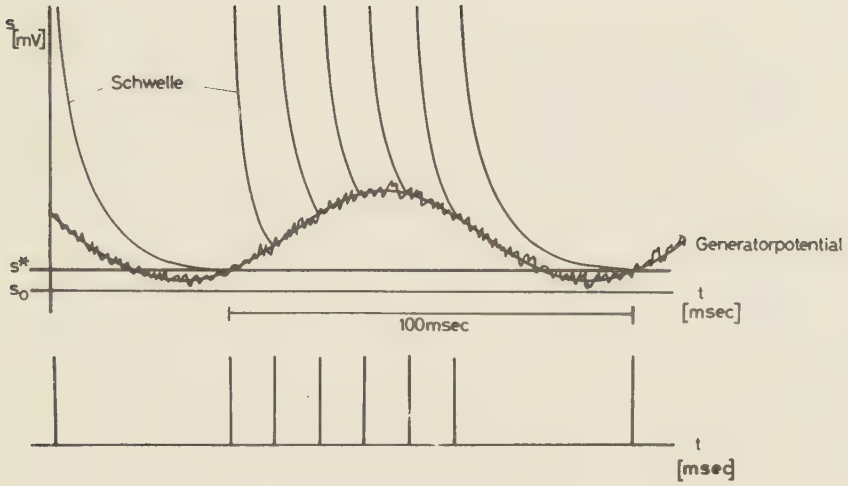


Abb.16 Das hypothetische Generatorpotential einer Muskelspindelafferenz, die sinusförmig mechanisch gereizt wird, ist von Zufallsrauschen überlagert. S_o ist das Ruhemembranpotential, S* die Entladungsschwelle der Afferenz. Die hyperbolischen Schwellenverläufe lassen bei ihrem Schnitt mit dem Generatorpotential einen Impuls entstehen. Die resultierende Impulsfolge ist im unteren Teil abgebildet.

Die einzelnen Befunde stellen sich im Zusammenhang mit dieser Modellvorstellung folgendermaßen dar:

1. Der lineare Zusammenhang zwischen konstanter Dehnung des Muskels und Impulsfrequenz erklärt sich aus einer linearen Umwandlung der Dehnung in das Generatorpotential und den wenigstens annähernd hyperbolischen Schwellenverlauf nach jedem Impuls. Durch die Summation der Schwellenreste weicht die Kurve zu höheren Impulsfrequenzen hin zunehmend nach unten von einer Geraden ab.

2. Die Markov-Ketten-Eigenschaften und die Korrelationen zwischen Impulsintervallen aus der Reizantwort bei konstanter Muskeldehnung lassen sich ebenfalls durch die Restschwellensummation in Verbindung mit dem überlagerten Zufallsrauschen erklären. Die summierten Schwellenreste übermitteln Information über die Länge der vorangegangenen Intervalle an das nachfolgende. Damit Markov-Ketten höherer Ordnung entstehen können, muß Information von mehreren vorangehenden Intervallen übertragen werden.

3. Bei sinusförmiger Reizung und den dabei auftretenden kürzeren Impulsintervallen traten diese Effekte noch stärker in Erscheinung. Dabei wirkte sich auch das Ausbleiben der langsamen Adaptation bei periodischer Reizung günstig aus, wodurch bei statischen Reizbedingungen ein Teil der Abhängigkeiten zwischen aufeinanderfolgenden Intervallen maskiert worden war. Die besonders große Fluktuation des ersten und vor allem letzten Impulses läßt sich sehr gut aus der schematischen Darstellung in Abbildung 16 ableiten. Bei dem kleinen Winkel, unter dem sich Generatorpotential und Schwelle schneiden, kann sich das Rauschen erheblich stärker auswirken. Das zeitweilige Ausbleiben des letzten Impulses bei kritischen Reizfrequenzen erklärt sich auf entsprechende Weise, wenn die Schwelle nach dem vorangehenden Impuls sehr flach über dem abfallenden Teil des

Generatorpotentials verläuft und nur unsicher von ihm überschritten werden kann.

4. Die bimodalen Häufigkeitsverteilungen von Einzelintervallen bestimmter Ordnungszahl traten nur bei kurzen Impulsabständen auf. Aus diesem statistischen Befund wurde geschlossen, daß nach der Impulsentstehung ein nicht-monotoner Verlauf der Schwelle stattfindet. Diese Tatsache kann schon aus den Messungen von GASSER (1941) hergeleitet werden, der bei Iα-Fasern eine kurze supernormale Periode gefolgt von einer längeren subnormalen Periode hinsichtlich der Erregbarkeit nach einem vorangehenden Impuls festgestellt hatte. Aus den bimodalen Häufigkeitsverteilungen ergab sich für das Maximum der supernormalen Periode eine zeitliche Lokalisation etwa neun Millisekunden nach dem Impuls. Die Annahme eines hyperbolischen Schwellenverlaufes ist somit eine Vereinfachung, die jedoch im Falle längerer Intervalle vernachlässigbar ist. In experimentellen Schwellenmessungen an isolierten Froschmuskelspindeln fanden OTTOSON, McREYNOLDS und SHEPHERD (1969) und ITO (1968) entsprechende Abweichungen von einem monotonen Schwellenverlauf.

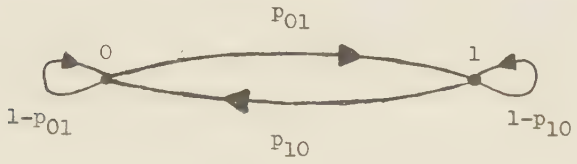
5. Durch die Restschwellensummation wird auch der Grad der beiden Nichtlinearitäten bei der Signalübertragung, die von GRÜSSER und THIELE (1968) sowie MATTHEWS und STEIN(1969b) dargestellt wurden, entscheidend mitbestimmt. Allerdings wird in der Computersimulation gezeigt werden können, daß beide Effekte in geringerem Maße schon allein durch die Elemente des Modells ohne die Schwellensummation bedingt sind. Die Asymmetrie der Reizantwort bei sinusförmiger Reizung wird jedoch dadurch verstärkt, daß mit ansteigendem Generatorpotential die Afferenz mit zunehmender Frequenz Impulse fortgeleitet hat und dabei die Schwelle fortlaufend erhöht wurde. So werden im abfallenden Teil des Generatorpotentials die bei gleichen mittleren Potentialwerten ausgelösten Impulsfrequenzen niedriger sein als

im ansteigenden Teil. Aus demselben Grund vergrößert sich auch die Pause zwischen den periodisch ausgelösten Impulsmustern.

Das Substrat für die Schwellensummation wird in molekularen Prozessen vermutet, die an der impulserzeugenden Membran lokalisiert sind (NAKAJIMA und ONODERA, 1969). Das überlagerte Rauschen könnte ebenfalls molekularer Natur sein. Für diesen Fall werden Formeln für die Berechnung der Rauschamplitude von FATT und KATZ (1952) angegeben. Die unverhältnismäßig hohe Zunahme der Intervallstreuungen bei dynamischer Reizung lassen zusätzlich an Membranpotential- oder Schwellenoszillationen unbekannter Ursache denken. Anzeichen für eine Änderung des Rauschfrequenzspektrums mit veränderter Dehnung konnten aus unseren experimentellen Befunden nicht hergeleitet werden (BULLER, 1965), jedoch wird die Summe der zum Rauschen beitragenden Mechanismen mit zunehmendem Generatorpotential (oder kürzer werdenden Intervallen) größer.

6. Die Beobachtung von Markov-Ketten höherer Ordnung innerhalb der Impulsmuster bei sinusförmiger Reizung kann als Beweis für die Wirkung der Restschwellensummation über mehr als ein Intervall angesehen werden. Das Rauschen löst die Intervalle zufällig kürzer oder länger aus, unabhängig vom mittleren Generatorpotential; damit wird jedoch zugleich im Sinne einer Art negativer Rückkopplung die Schwelle gegenüber dem theoretischen Mittelwert angehoben oder gesenkt. Auf diese Weise wird über mehrere Intervalle die Abweichung vom theoretischen Intervallwert vermindert. Da über die Restschwellensummation jegliche Schwankung der Intervalldauern in abnehmender Stärke an die nachfolgenden Intervalle weitergegeben wird, kann auf diese Weise das Bild einer Markov-Kette höherer Ordnung entstehen, wenn die Amplitude des Zufallsrauschens nicht zu groß im Vergleich zu den summierten Schwellenresten ist.

Ausgehend von der Annahme, daß bei den Impulsfolgen ein Impulsfrequenzcode vorliegt, ist die Definition der Zustände in der reduzierten Intervallfolge günstig gewählt. Da in einem solchen Fall die richtige Information über die Muskeldehnung in der mittleren Intervallänge liegt, geben die Zustände 0 und 1 gerade die Fälle der Abweichungen nach unten und oben von diesem theoretisch richtigen Wert an. In einer Graph-Darstellung kann nun anschaulich gezeigt werden, auf welche Weise der Einfluß der Restschwellensummation zur Konstanterhaltung der Impulsmuster beiträgt:



und $1.0 > p_{01}, p_{10} >> 0.5$.

7. Dieser einer negativen Rückkopplung ähnliche Mechanismus hat auch einen Einfluß auf die Informationskapazität des neuronalen Kanals. WALLØE (1970) zeigt mit zwei verschiedenen Methoden, daß die Informationskapazität durch die sequentielle Struktur des Impulsmusters wächst. Wurde diese Struktur zerstört, so ergaben die veränderten Impulsfolgen eine verringerte Transinformation. Durch die negative Korrelation vermindert sich die Zufälligkeit des neuronalen Kanals und die Möglichkeit der sicheren Unterscheidung zweier mittlerer Impulsfrequenzen in einer endlichen Zeit T, die durch die Membran- und Synapseneigenschaften des nachfolgenden Neurons bestimmt wird, verbessert sich. Dabei wird wieder vorausgesetzt, daß die neuronale Information impulsfrequenzcodiert übertragen wird. Entsprechend geht der Einfluß der Restschwellensummation auch in die Formel von STEIN (1967) ein: die Informationskapazität wächst, wenn überwiegend negative Korrelationen der Impulsintervalle auftreten.

8. Aus den Befunden kann abschließend gefolgert werden, daß auch bei dermaßen konstanten Impulsmustern, wie sie bei überschwelliger Reizung von Muskelspindeln gefunden werden, das einzelne Intervall sehr wahrscheinlich keine verwertete Information für das nachfolgende Neuron darstellt. Die weitere Verarbeitung erfolgt durch Integration der Impulsfolgen mittels synaptischer Prozesse an den Motoneuronen und den zum Cerebellum fortleitenden Neuronen des tractus spino-cerebellaris. Damit läge eine Impulsfrequenzcodierung vor. Diese Annahme wird auch durch die Konvergenz der Signale von mehreren Spindelafferenzen mit unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit und Erregungsschwelle an einer Zelle im Rückenmark unterstützt: es trifft kein synchrones Impulsmuster von den verschiedenen Afferenzen ein und die synaptische Erregung der spinalen Neurone erfolgt durch weitgehend homogen über einen größeren Teil des Reizes verteilte Ereignisse. Durch die größeren Zeitkonstanten der synaptischen Prozesse im Vergleich zur Impulsdauer und den Impulsintervallen wird die räumlich und zeitlich verteilt auftretende Menge diskreter Ereignisse zu einer kontinuierlichen Funktion summierter EPSPs geglättet. Die Pausen während der Entdehnung des betreffenden Muskels sind auf dieser Ebene ebenfalls kompensiert, da Information über die Veränderungen während dieser Zeit von dem jeweils vorhandenen Antagonisten geliefert wird.

Im Folgenden sollen nun die analytisch gewonnenen Ergebnisse nach exakter Formulierung in einer Computersimulation der Reizantworten von Muskelspindelafferenzen verwendet werden. Die Richtigkeit der Modellvorstellung soll durch den Vergleich der experimentellen Daten mit den Simulationsergebnissen überprüft werden.

IV. Computersimulation

Die Simulationen neuronaler Impulsfolgen von Muskelspindelafferenzen, die von verschiedenen Autoren durchgeführt wurden (BULLER, NICHOLLS und STRÖM, 1953; HAGIWARA, 1954; TEN HOOPEN, 1964; BULLER, 1965; VERVEEN und DEERKSEN, 1965) hatten eine gute Übereinstimmung der statistischen Eigenschaften der Aktivität bei statischen Reizbedingungen zum Ziel. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen beziehungsweise die besondere Form der Häufigkeitsverteilungen der Intervalle verglichen. WALLØE, JANSEN und NYGAARD (1969) bezogen dann auch Betrachtungen bedingter Abhängigkeiten innerhalb der Impulsserien ein und berechneten serielle, lineare Korrelationskoeffizienten erster Ordnung.

1. Simulationsmethoden

Grundsätzlich wurden ein LINC-8 Computer mit 4K Kernspeicher und ein BRUEL-und-KJOER Zufallsgenerator, dazu wahlweise ein WAVETEC Funktionsgenerator oder ein TELEFUNKEN Analogcomputer verwendet. Das Modell wurde zuerst in eine formelorientierte Rechensprache (FORTRAN) übertragen und dann in eine Hybrid-Simulation in Echtzeit verwandelt, wobei der Computer in Maschinensprache programmiert und mit den oben angeführten analogen Geräten verbunden wurde. Eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile der beiden Simulationsmethoden wird in Tabelle 2 gegeben. Abbildung 17 stellt die Simulationskomponenten schematisch dar und zeigt den Weg der Datenverarbeitung. Um die Einführung zusätzlicher Fehler zu vermeiden, wurden bei den Simulationen die gleichen zeitlichen Auflösungen und die gleichen Analyseprogramme verwendet, die in Teil III beschrieben wurden. Mit den Simulationsprogrammen wurden über 200 Aufnahmen mit verschiedenen Parameterwerten durchgeführt. Dabei wurde einerseits beabsichtigt, das Verhalten des Modells systematisch zu untersuchen, andererseits sollten bestimmte, experimentell untersuchte Neurone quantitativ simuliert werden.

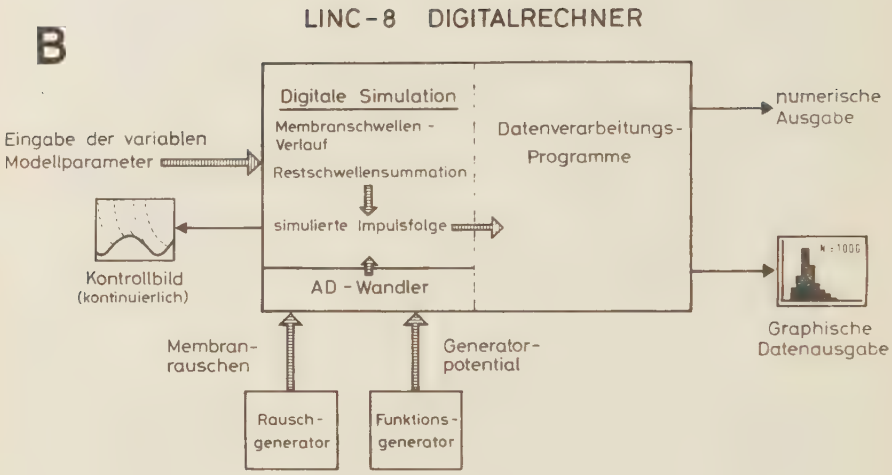


Abb.17 Schematische Darstellung von Simulation und direkter Datenweiterverarbeitung zum Vergleich mit Abb.1 Das Kontrollbild ist in Abbildung 24 photographisch festgehalten. Der breite Pfeil aus der linken in die rechte Computerhälfte entspricht dem breiten Pfeil in Abbildung 1. Er symbolisiert den identischen Gang der Datenverarbeitung bei experimentellen und simulierten Daten.

	Hybridmodell	FORTRAN-Modell
Auflösung	0.25 msec	0.25 msec
Schwellen-verlauf	y=k/t	y=k/t
summierte Schwellen	max. 6	max. 2
Auswertung	direkt	direkt
Zeit	Echtzeit	langsame, variable Rechenzeit
supernormale Periode	vernachlässigt	berücksichtigt
veränder-liche Modell-parameter	A,T,d, nf,na, k	A,T,d na k,LH,AH,TH
Reiz	beliebig analog eingebbar	intern errechnet; sinusförmig, rampenförmig, konstant
Rauschen	Zufallsgenerator	Zufallsgenerator
Genauigkeit Rauschen Reiz Schwelle	 0.1 mV 0.1 mV 0.1 mV	 0.00376 mV 0.000001 mV 0.000001 mV
Arbeits-weise	Interaktion von Computer und Benutzer durch opt. Feed-back	nach Parametereingabe automatisch; teilweise mit verzögerter opt. Kontrolle

Tabelle 2 Vergleich der verwendeten Simulationsmethoden
An Symbolen wurden verwendet: Reizamplitude (A), Reiz-periode (T), statische Vordehnung (d), mittlere Rausch-frequenz (nf), maximale Rauschamplitude (na), Hyperbel-konstante (k), Latenz, Amplitude und Dauer der Periode mit verringerter Erregbarkeit, die vom hyperbelförmigen Schwellenverlauf abweicht (LH,AH,TH).

2. Herleitung des Modells

Dem Modell liegen die oberhalb beschriebenen Eigenschaften von Muskelspindelafferenzen zugrunde:

(a) Asymmetrie im Verlauf der Impulsfrequenzen bei sinusförmiger Reizung,
(b) charakteristische Pause zwischen den Impulsmustern, die von aufeinanderfolgenden Reizperioden ausgelöst wurden,
(c) typischer Verlauf der Streuungsmaße in Abhängigkeit vom Reiz,
(d) das Auftreten signifikanter linearer Korrelationskoeffizienten,
(e) der charakteristische Verlauf dieser Koeffizienten in Abhängigkeit vom Reiz,
(f) zweigipflige Häufigkeitsverteilungen kurzer Intervalle aus Impulsmustern bei periodischer Reizung,
(g) Markov-Ketten-Eigenschaften, wie sie an der auf zwei Zustände reduzierten Intervallfolge beobachtet wurden.

Zur Erklärung dieser Befunde wurde ein Impulserzeugungsmechanismus verwendet, der Gauß-verteiltes Zufallsrauschen und Summation von Restschwellenteilen mit hyperbolischen Schwellenverläufen vereinigt (nach einem Vorschlag von GRÜSSER: DABBERT, EYSEL und GRÜSSER, 1967; EYSEL und GRÜSSER, 1970).

Das Modell läßt sich durch die folgenden Gleichungen beschreiben:

Am Eingang des Impulserzeugungsmechanismus gilt zur Zeit t

$$V_i(t) = f(t) + g(t) \qquad (16),$$

wobei f(t) das durch die Reizung hervorgerufene Generatorpotential und g(t) das überlagerte Zufallsrauschen darstellt.

Die Erregbarkeit der Membran, an der die Impulsauslösung stattfindet, beträgt zur Zeit t

$$\vartheta(t) = -\alpha(t) + \sum_{i=1}^{n-1} H(t-t_i) \cdot \frac{k}{t - t_i} \qquad (17).$$

$H(t-t_i)$, als Heaviside- oder Einheitssprungfunktion bekannt, wird durch

$$H(t) = \begin{cases} 1; t>0 \\ 0; t<0 \end{cases} \qquad (18)$$

definiert. Dadurch werden alle Schwellenverläufe, die bis zur Zeit t_i noch nicht aufgetreten sind, nicht mitgenommen. Der Schwellenverlauf ist hyperbolisch und wird aus der Schwelle nach dem letzten vorausgehenden Impuls und allen zu diesem Zeitpunkt von früheren Schwellenabfällen übrigen Schwellenresten gebildet. Die notwendige Korrektur durch $-\alpha(t)$ ergab sich aus Konvergenzbetrachtungen und wird später diskutiert. Außerdem wird durch diesen Mechanismus die Erinnerung des Prozesses zeitlich begrenzt.

Fallen Generatorpotential und Schwellenzeitfunktion zur Zeit t_n zusammen, so entsteht ein Impuls:

$$f(t_n) + g(t_n) = -\alpha(t_n) + \sum_{i=1}^{n-1} H(t_n-t_i) \cdot \frac{k}{t_n - t_i} \qquad (19).$$

Anschließend wird die Membran unerregbar:

$$\vartheta(t)\Big|_{t=t_n+0} = +\infty \qquad (20).$$

Die sich ergebende Impulsfolge kann als Folge von Dirac-Funktionen dargestellt werden und lautet als Ausgangsfunktion des Impulserzeugungsmechanismus entsprechend Gl.(1)

$$V_o(t) = \sum_{i=1}^{n} \delta(t - t_i) \quad .$$

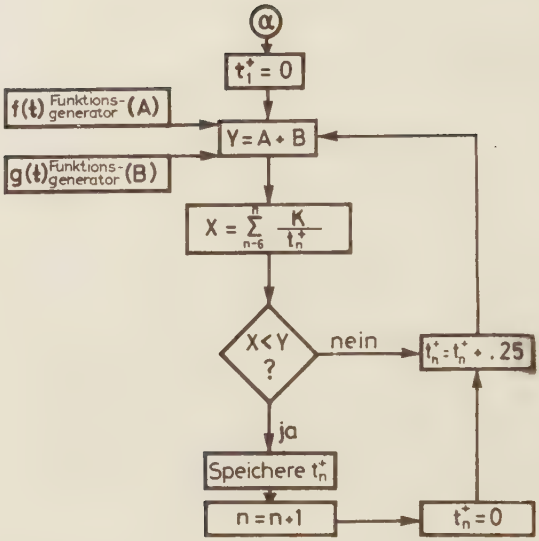


Abb.18 Vereinfachtes Flußdiagramm des Simulationsprogramms Dieses Diagramm entspricht der Funktion des linken Teils des Computers in Abbildung 17. t_n^+ gibt die Repräsentation der Zeit im Programm für die Errechnung des Schwellenwertes nach dem n-ten Impuls an. Im Block rechts von der Entscheidung X<Y werden t_{n-6}^+ bis t_n^+ jeweils um 0.25 msec erhöht.

Der Einfluß der Korrektur $-\alpha(t)$ wird in der Simulation vorerst approximativ durch eine Beschränkung der Restschwellensummation auf höchstens sechs vorangehende Schwellenverläufe berücksichtigt. Die supernormale Periode und postexcitatorische Hyperpolarisation werden in Form einer Schwellenveränderung 8 msec nach dem Impulsbeginn mit einer Dauer von etwa 8 msec dargestellt.

Der hyperbolische Schwellenverlauf wurde wegen der linearen Beziehung zwischen Impulsfrequenz und Muskeldehnung im physiologischen Bereich gewählt.[1] Auch ENGER, JANSEN und WALLØE (1969) fanden, daß bei den Dehnungsreceptoren des Krebses die Schwellenverläufe besser mit einer Hyperbel als mit einer Exponentialfunktion anzunähern waren. Dasselbe gilt für die Muskelspindelafferenzen im Bereich von 5 bis 500 msec. Dabei wird nicht gefordert, daß der Verlauf exakt hyperbolisch ist, sondern daß in dem hier angesprochenen Bereich die Hyperbelfunktion eine gute Annäherung für den Schwellenverlauf darstellt.

3. Eigenschaften des Impulserzeugungsmechanismus

Ein vereinfachtes Flußdiagramm der Computersimulation wird in Abbildung 18 vorgestellt. Zuerst wurde das Modell mit konstanten Generatorpotentialen untersucht und die statischen Kennlinien wurden ermittelt (Abb.19). Die erhaltenen Kennlinien wurden mit denen experimentell untersuchter Muskelspindelafferenzen verglichen und gute Übereinstimmung festgestellt. Zum Beispiel wird in Abbildung 20 die statische Kennlinie einer sekundären Muskelspindelafferenz im oberen Teil gezeigt. Für die Simulation wurden in diesem Fall die Modellparameter so eingerichtet, daß eine Depolarisation

---

[1] Wenn die Länge eines Intervalls bei gegebenem Generatorpotential (V) $t=k/V$ ist und V linear mit der Muskeldehnung wächst, dann ist $1/t=V/k$ die Impulsfrequenz, die somit linear mit dem Generatorpotential zusammenhängt.

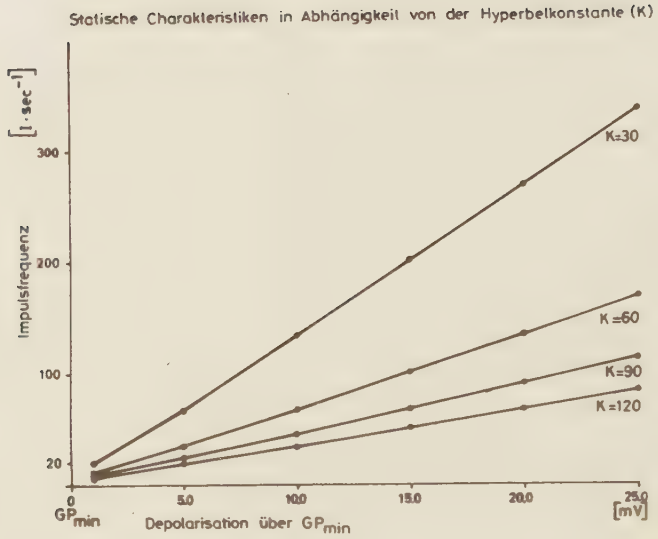


Abb.19 Die statischen Kennlinien der Computersimulation mit verschiedenen Hyperbelkonstanten (k). GP_{min} wird in Abbildung 22 und im Text näher erläutert.

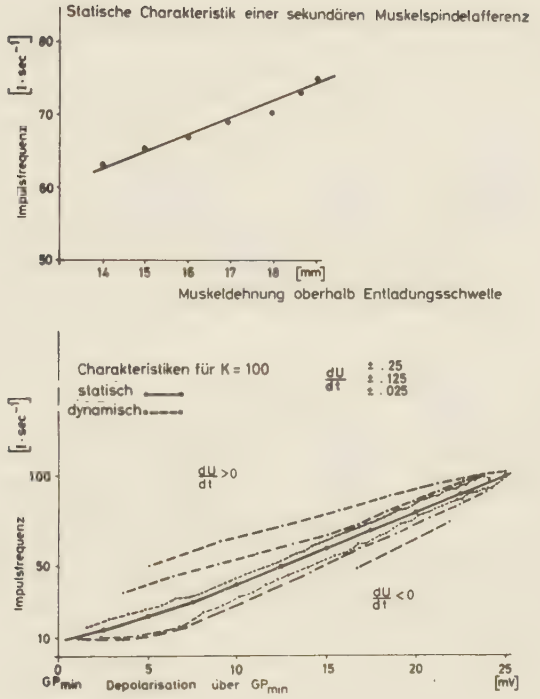


Abb.20 Im oberen Diagramm wird der lineare Verlauf der Impulsfrequenz in Abhängigkeit von der statischen Muskeldehnung bei einer sekundären Muskelspindelafferenz demonstriert. Darunter sind die nicht-linearen dynamischen Kennlinien der Modellsimulation dargestellt. Der absolute Wert von ±dU/dt nimmt mit zunehmendem Abstand von der statischen Kennlinie (durchgezogene Linie) zu.

von 1 mV über dem Schwellenpotential (GP_{min}; vgl.Abb.22) einer Muskelverlängerung um 1 mm entsprach. In derselben Simulation wurden auch die dynamischen Kennlinien des Modells mit konstant ansteigenden oder abfallenden Generatorpotentialen verschiedener Steilheit (dU/dt) gemessen. Die Nicht-Linearitäten sind deutlich an den Kennlinien zu sehen: die dynamischen Kennlinien verlaufen nicht parallel zur statischen Kennlinie und unter dynamischen Bedingungen existieren nicht für alle Generatorpotentialwerte, die unter statischen Bedingungen eine Antwort auslösen, Kennlinienwerte.

Bis hierher wurde das Membranrauschen nicht in die Betrachtungen mit einbezogen. Die Fluktuation eines Impulses, der immer an der gleichen Stelle eines sinusförmigen Generatorpotentials mit überlagertem, konstanten Zufallsrauschen ausgelöst wird, ist abhängig von der Differenz der Steigungen von Schwellenkurve und Generatorpotentialzeitfunktion zur betreffenden Zeit der Impulsentstehung. Für das sinusförmige Generatorpotential

$$f(t) = d+A+A\cdot\sin(2\pi t/T) \qquad (21)$$

ist die Steigung

$$f'(t) = (2\pi/T)\cdot A\cdot\cos(2\pi t/T) \qquad (22),$$

wobei d die statische Vordehnung, A die Amplitude und T die Periode des Sinusreizes angeben. Die Ableitung des Schwellenverlaufes beträgt nach einem isolierten Impuls

$$\vartheta'(t) = -k/(t-t_i)^2 \qquad (23)$$

mit t_i als Zeit des Auftretens des vorangehenden Impulses. Bei den folgenden Berechnungen wurde t_i bestimmt durch

$$t_i = t-k/(d+A+A\cdot\sin(2\pi t/T)) \qquad (24).$$

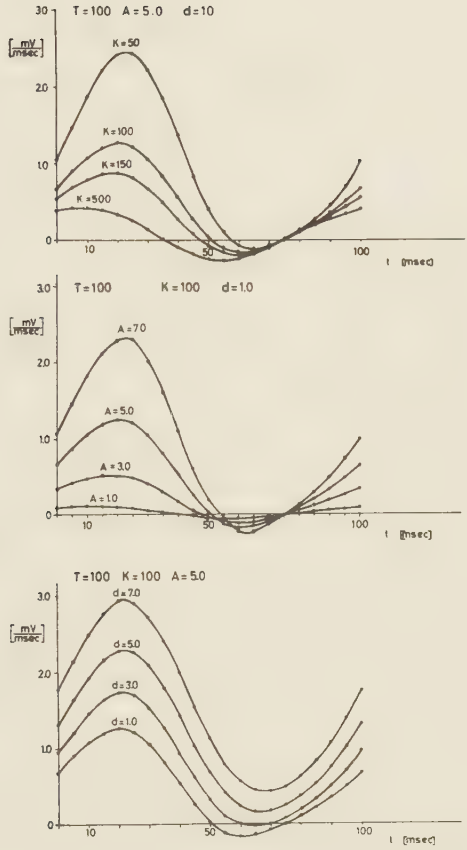


Abb.21 Die Differenzen der Steigungen von sinusförmigem Generatorpotential und hyperbolischer Schwellenkurve sind für eine Reizperiode T [msec] auf der Ordinate wiedergegeben. Die verschiedenen Werte der Amplituden A [mV], Vordepolarisationen d [mV] und Hyperbelkonstanten k [mV·msec] sind jeweils an den Kurven angegeben.

Durch Gl.(24) wurde der vorangehende Impuls jeweils in eine Position gebracht, die die Auslösung eines Impulses zu einer beliebigen Zeit t im Verlauf einer Reizperiode möglich machte, um dann für diesen Zeitpunkt die Differenz der Steigungen von Generatorpotential und Schwelle zu ermitteln. Die Verläufe der Steigungsdifferenzen über eine Sinusreizperiode von T=100 msec unter verschiedenen Bedingungen werden in Abbildung 21 gezeigt. Wenn die Rauschparameter unabhängig von Reiz und Zeit konstant bleiben, kann die Differenz der Steigungen von GP und Schwelle zum Zeitpunkt der Impulsauslösung als umgekehrt proportional zu der zu erwartenden Streuung eines an dieser Stelle repetitiv ausgelösten Impulses angesehen werden. Die größte Streuung wird bei einer Differenz nahe oder gleich Null erwartet. Im negativen Teil dieser Kurven (Abb.21) können keine Impulse ausgelöst werden. Diese Tatsache und die schon deutlich asymmetrischen Verläufe dieser Kurven legen die Vermutung nahe, daß die Nicht-Linearitäten erster und zweiter Art (GRÜSSER und THIELE, 1968) nicht allein durch die Schwellensummationseigenschaften der Muskelspindelafferenzen, sondern auch schon durch den Verlauf der Schwelle nach einem Impuls allein mitbedingt sein können. Auch hier erweisen sich Erhöhung von d oder Verminderung von A als geeignete Maßnahmen, um eine annähernde Linearität herzustellen.

Aus extrazellulären Messungen von OTTOSON (1969) an isolierten Froschmuskelspindeln können Generatorpotentiale von 0 bis 40 mV extrapoliert werden. Der physiologische Bereich für die Hyperbelkonstante k [msec·mV] kann für das Modell entsprechend Abbildung 22 und Gl.(25) berechnet werden. Die Konstante ist in diesem speziellen Fall vollständig definiert durch den Wert des Schwellenpotentials (GP_{min}), das maximal mögliche Generatorpotential (GP_{max}), bei dem gerade kein Depolarisationsblock eintritt, und das kleinste auftretende Intervall zwischen zwei Impulsen (I_{min}).

$$k = I_{min} \cdot (GP_{max} - GP_{min}) \qquad (25) .$$

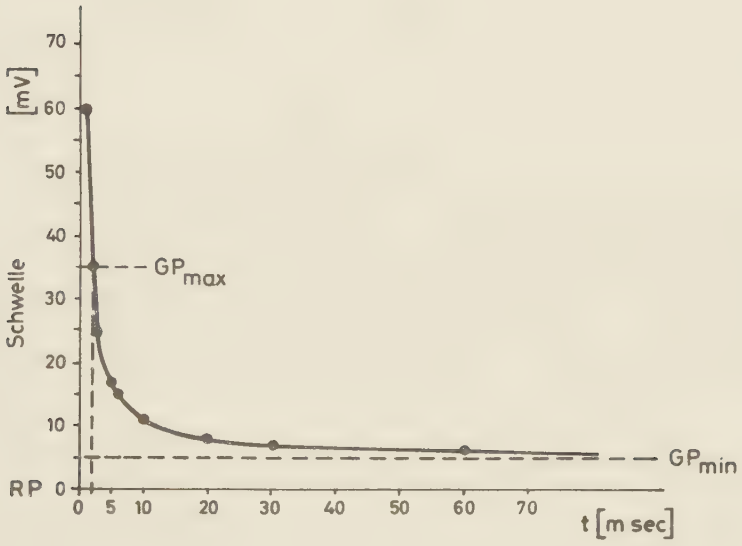


Abb.22 Diagramm zur Herleitung der Hyperbelkonstanten k [mV·msec] aus bekannten, physiologischen Größen (weitere Erklärungen im Text).

Wenn $1 \leq I_{min} \leq 3$ [msec]

und $30 \leq GP_{max} \leq 40$ [mV]

und $3 \leq GP_{min} \leq 10$ [mV] ,

dann ist $20 \leq k \leq 111$ [mV·msec] .

Das umfaßt den Bereich von k für primäre und sekundäre Muskelspindelafferenzen entsprechend den Annahmen dieses Modells. In den Simulationen wurde häufig die Hyperbelkonstante k=60 [mV·msec] verwendet, die als Wert für ein idealisiertes Neuron mit I_{min}= 2 msec, GP_{min}= 5 mV und GP_{max}= 35 mV gefunden werden kann. Dabei liegen alle Werte gut innerhalb des Bereiches experimentell gesicherter Größenordnungen.

Eine besondere Eigenschaft einiger (meist primärer) Muskelspindelafferenzen bei Reizfrequenzen über 2 Hz war der Anstieg der Streuung der Intervalle mit abnehmenden Intervallängen im Bereich der ansteigenden Reizfunktion. Um diese Eigenschaft simulieren zu können, mußte eine zusätzliche Annahme gemacht werden: die Rauschamplitude wurde proportional zum Quadrat des Generatorpotentials verändert. Mit dieser groben Annäherung konnten qualitativ befriedigende Ergebnisse erhalten werden.

Durch die jeweilige Speicherung von sechs vorangehenden Schwellenresten und deren Änderung in Abhängigkeit von der Zeit werden die wichtigsten, kurz vorher aufgetretenen Ereignisse in Erinnerung gehalten. Dadurch können auch die sequentiellen Abhängigkeiten innerhalb der Impulsserien in ausreichender Weise wiedergegeben werden.

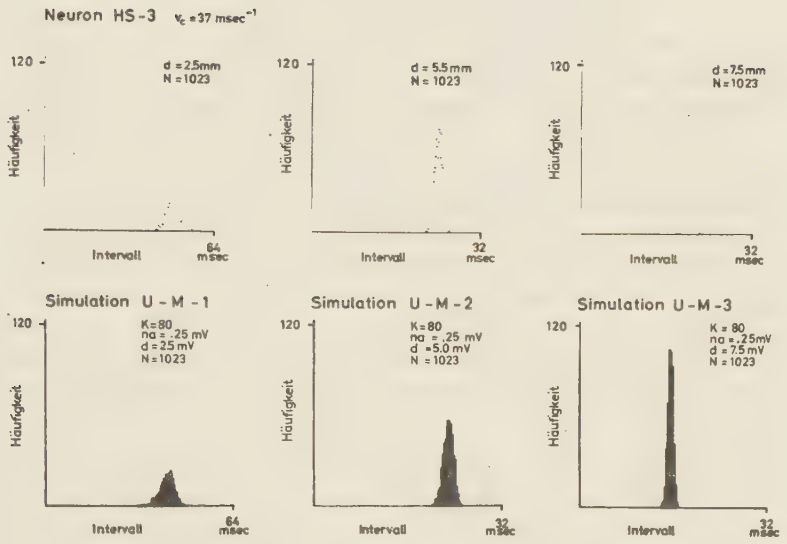


Abb.23 In der oberen Reihe sind drei Intervallhistogramme der Impulsfolgen einer sekundären Muskelspindelafferenz abgebildet. Die Vordehnungen unterscheiden sich jeweils um zwei Millimeter. Das zeitliche Auflösungsvermögen des Aufnahmeprogramms betrug 0.25 msec. In der unteren Reihe werden die Simulationen dieser statischen Reizantworten wiedergegeben. Hier gibt d die Depolarisation oberhalb der Entladungsschwelle an. na ist die maximale Rauschamplitude und N die Zahl der aufgenommenen Intervalle pro Analyse.

4. Simulationsergebnisse

4.1. Konstante Generatorpotentiale

Eine quantitative Simulation der Impulsfolgen bei konstanter Reizung konnte mit dem Modell bei einer konstanten Rauschamplitude von 0.25 mV erreicht werden. Die Fehler betrugen für die Standardabweichungen und Mittelwerte der Verteilungen unter 10 %. Einen Vergleich der Intervallhistogramme einer sekundären Muskelspindelafferenz und ihrer Simulation bietet Abbildung 23. Das Rauschen war wie in allen Fällen Gauß-verteilt angenommen.

Durch die Summation der Restschwellen ergeben auch die Übergangswahrscheinlichkeitsmatrizen der auf zwei Zustände reduzierten Intervallfolge vergleichbare Ergebnisse:

$$P_{exp} = \begin{bmatrix} 0.334 & 0.666 \\ 0.696 & 0.304 \end{bmatrix} \qquad P_{sim} = \begin{bmatrix} 0.350 & 0.650 \\ 0.645 & 0.355 \end{bmatrix}$$

$$P_{exp} = \begin{bmatrix} 0.213 & 0.787 \\ 0.648 & 0.352 \\ 0.395 & 0.605 \\ 0.803 & 0.197 \end{bmatrix} \qquad P_{sim} = \begin{bmatrix} 0.247 & 0.753 \\ 0.639 & 0.361 \\ 0.406 & 0.594 \\ 0.654 & 0.346 \end{bmatrix}$$

Die experimentellen Werte entsprechen denen aus Teil III, Abschnitt 3.1. Der Mittelwert der Intervalle betrug 16.06 Millisekunden. Die Simulation (k=50 [mV·msec], d=7.5 mV, na=0.65 mV, nf= 155 Hz, Bandbreite des Rauschens 300 Hz) ergab eine mittlere Intervallänge von 16.09 msec. Die Signifikanztests nach ANDERSON und GOODMAN (1957) ergaben für alle Matrizen signifikante Werte für die Existenz einer Markov-Kette höherer Ordnung ($p<0.0005$). Damit ist auch für die simulierte Impulsfolge eine Markov-Kette von wenigstens zweiter Ordnung nachgewiesen.

4.2. Sinusförmiges Generatorpotential

4.2.1. Die Fluktuationen der Impulsmuster

Schon auf der Kontrollausgabe des Computers konnte eine andere Eigenschaft des simulierten Modells beobachtet werden, wenn mit sinusförmigem Generatorpotential gearbeitet wurde. Das Impulsmuster stand in sehr konstanter Beziehung zum Reiz und die einzelnen Impulse zeigten meist nur geringe Streuung um den häufigsten Zeitpunkt ihres Auftretens in jeder Periode. Das wird in Abbildung 24 dargestellt, und es wird gezeigt, wie bei einer kritischen Frequenzänderung der letzte Impuls des periodischen Musters seine Fluktuation erheblich verstärkt, zeitweise gar nicht mehr ausgelöst wird und dann bei einer nur gering höheren Reizfrequenz ganz wegfällt.

Die Bedingungen für das Ausfallen dieses letzten Impulses konnten in einer Darstellungsweise, die eine Kombination von Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellung und Histogramm herstellt, an experimentellen Daten und Simulationsergebnissen gezeigt werden. Abbildung 25 ergibt eindeutig, daß besonders bei langen vorangehenden Intervallen das letzte Intervall Null wird, d.h. nach diesem relativ langen Intervall wird kein weiterer Impuls in der betreffenden Reizperiode mehr ausgelöst.

Bei einigen Intervallen aus der Impulsfolge bei periodischer Reizung wurden im experimentellen Teil zweigipflige Häufigkeitsverteilungen beschrieben. Nachdem die postexcitatorische Hyperpolarisation qualitativ im Schwellenverlauf aufgenommen war, konnten entsprechende Befunde auch bei den Simulationen beobachtet werden. Das geschah allerdings ebenso selten wie bei den experimentellen Daten. Auch bei den Simulationsergebnissen macht das Histogramm zweiter Ordnung durch seine vergleichsweise geringe Streuung wahrscheinlich, daß sequentielle Abhängigkeiten innerhalb der Impulsserien bestehen (Abb.26).

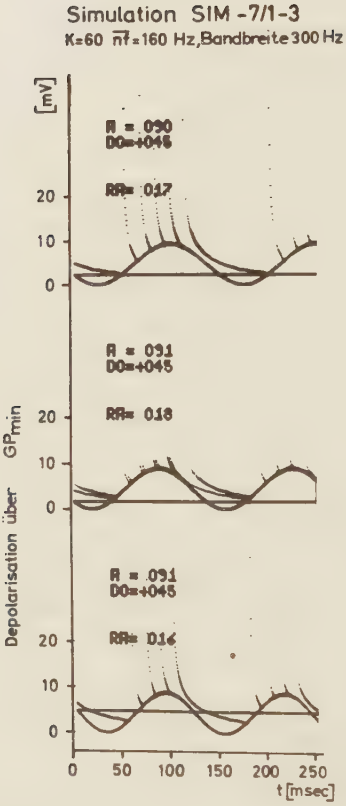


Abb.24 40 Durchläufe auf dem Computeroszillographen wurden photographisch überlagert. Die nicht in der Abbildung angegebenen Simulationsparameter waren: a=4.5 mV, d=0.0 mV, na=0.8 mV. nf ist die mittlere Frequenz des Zufallsrauschens. Die Reizfrequenz beträgt von oben nach unten 6.5 Hz, 7.5 Hz, 8.0 Hz. In der mittleren Darstellung erkennt man die Inkonstanz des letzten Impulses, der in der unteren Aufnahme dann ganz fehlt.

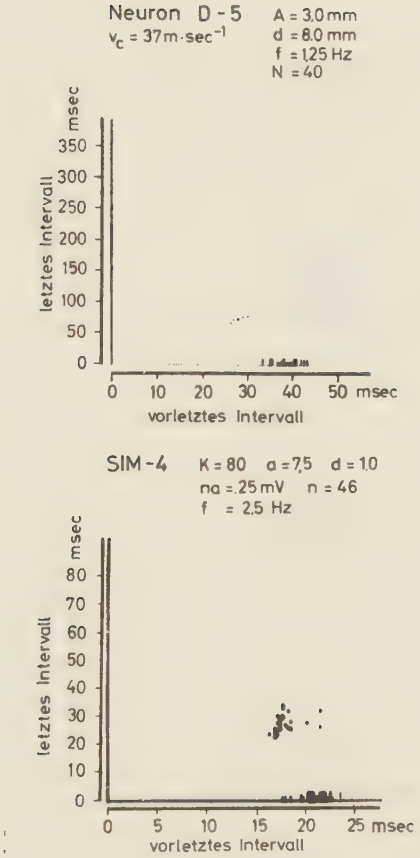


Abb.25 Verdeutlichung des Verhaltens des letzten Impulses in Abhängigkeit von der Länge des vorangehenden Intervalls Die Punktwolken sind wie immer zu interpretieren. Die Säulen auf der Abszisse geben die Häufigkeiten an, mit denen nach einem Intervall, dessen Länge auf der Abszisse aufgetragen ist, kein weiteres Intervall mehr aufgetreten ist, d.h.: der letzte Impuls fiel aus. Oben eine sekundäre Afferenz, unten eine Computersimulation.

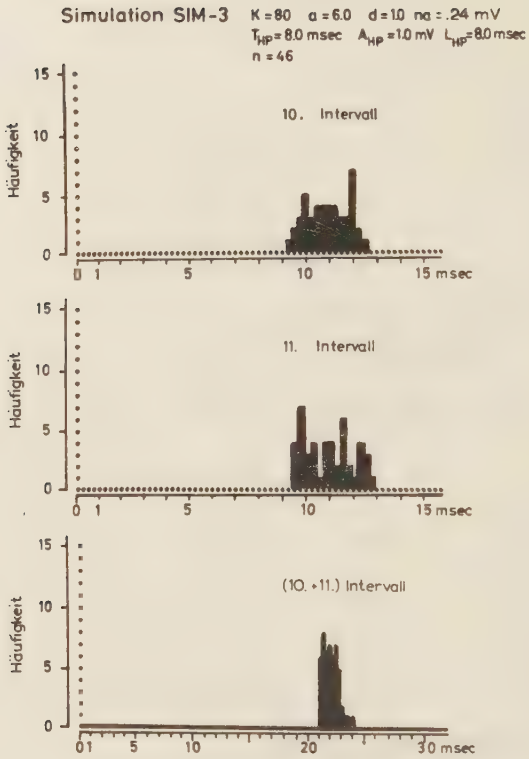


Abb.26 Zweigipflige Häufigkeitsverteilungen einzelner Intervalle nach ihrer Ordnungszahl in den periodischen Impulsmustern geordnet. Die Zahl der aufgenommenen Reizperioden betrug 46 (vgl. dazu Abb.6). Das Histogramm zweiter Ordnung (unten) zeigt verringerte Streuung.

Die sekundären Muskelspindelafferenzen konnten quantitativ nach Anpassung der Modellparameter simuliert werden. Das wird in Abbildung 27 im Vergleich einer sekundären Afferenz (Leitungsgeschwindigkeit 37 $[m \cdot sec^{-1}]$) mit der korrespondierenden Simulation demonstriert. Die Verläufe von mittleren Intervalldauern, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten zeigen über das gesamte Impulsmuster Abweichungen unter 10 %. Die Asymmetrie der Antwort auf den symmetrischen Sinusreiz kann deutlich erkannt werden. Die Streuungen sind dort am geringsten, wo die kürzesten Impulsintervalle auftreten, wodurch Intervalle und Streuungen einen fast parallelen Verlauf aufweisen. An dem Verlauf der Variationskoeffizienten kann man jedoch sehen, daß die Streuungen relativ mehr abnehmen als die Intervallängen. Im Falle genauer Proportionalität der Veränderungen beider Größen ergäbe sich für den Variationskoeffizienten ein konstanter Verlauf.

Das Verhalten der Variationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Ordnungszahl der Intervalle in einer periodisch ausgelösten Reizantwort hatte im experimentellen Teil vier ineinander übergehende Typen ergeben (Abb.7). Bei der Simulation dieser Typen, die in Abbildung 28 wiedergegeben ist, ergaben sich Schwierigkeiten. Die Typen A und B konnten nur mit dem Modell mit variabler Rauschamplitude (s.S. 66) erzeugt werden, während Typ C und Typ D mit beiden Arten des Modells erhalten werden konnten. Typ C wurde jedoch meist bei der Anwendung des Modells ohne Zusatzannahmen gefunden. Auch bei der Simulation erwiesen sich die Verlaufstypen als abhängig von Reizfrequenz und Modulationsgrad des Generatorpotentials.

Nach Einführung der Änderung der Rauschamplitude mit dem Generatorpotential konnten auch primäre Muskelspindelafferenzen bei höheren Reizfrequenzen qualitativ simuliert werden, was mit dem ursprünglichen Modell nicht zu erreichen war.

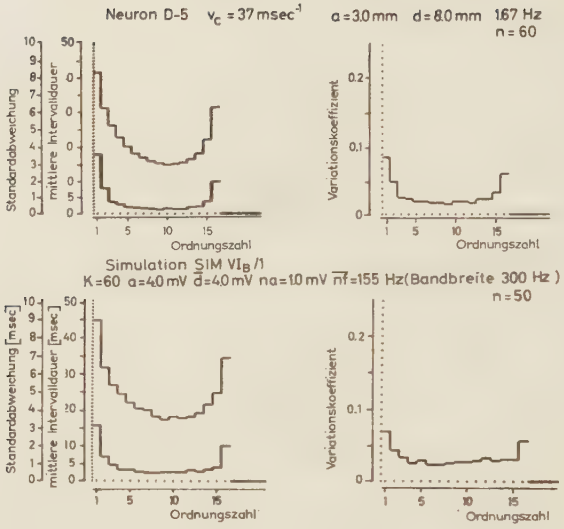


Abb.27 Die obere Reihe zeigt zum Vergleich die experimentellen Daten aus Abbildung 8 noch einmal bei 1.67 Hz Reizfrequenz. Die mittleren Intervallänegn und Standardabweichungen wurden jeweils auf einem Diagramm zusammengefaßt. Unten die dazugehörige Simulation mit entsprechender Reizfrequenz. na wurde hier von Spitze zu Spitze gemessen.

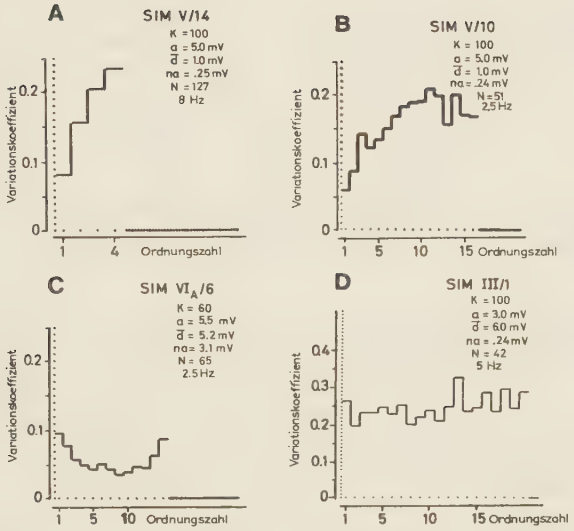


Abb.28 Simulationen der vier Verlaufstypen der Variationskoeffizienten abhängig von der Ordnungszahl der Intervalle zum Vergleich mit Abbildung 7. In C ist die Rauschamplitude von Spitze zu Spitze gemessen.

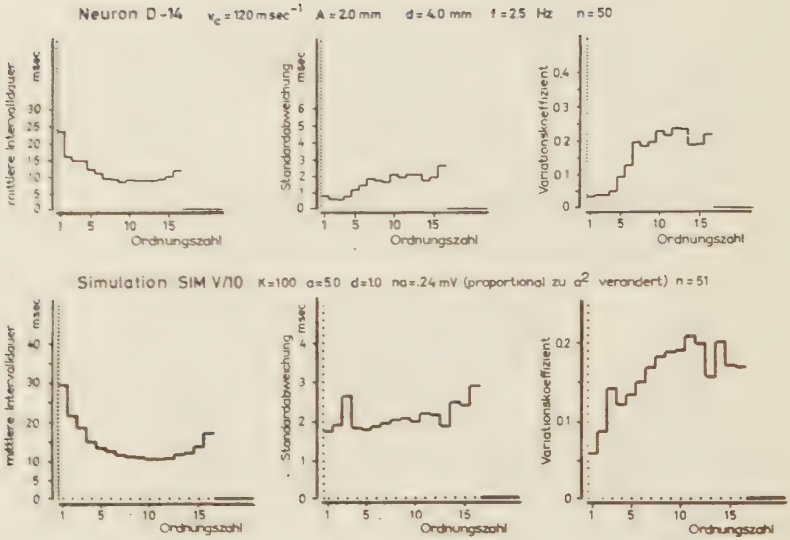


Abb.29 Mittlere Intervalldauern, Standardabweichungen und Variationskoefficienten in Abhängigkeit von der Ordnungszahl der Intervalle bei sinusförmiger Reizung. Oben eine primäre Muskelspindelafferenz und darunter die qualitativ vergleichbare Simulation. In diesem Fall wurde die Rauschamplitude (na) proportional zu a^2 verändert.

In Abbildung 29 wird deutlich, daß keine völlige Anpassung der sechs Modellparameter erreicht wurde, denn die statistischen Ergebnisse sind quantitativ durchaus verschieden, weisen aber qualitativ entsprechende Verläufe abhängig von der Intervallordnungszahl auf. Hier treten also gerade bei den kürzeren Intervallen die größten absoluten Streuungen auf. Es kann nicht entschieden werden, ob diese Eigenschaft mit dem Ansteigen des Generatorpotentials oder mit dem Auftreten von Intervallen von 10 msec und darunter direkt in Zusammenhang zu bringen ist.

4.2.2. Sequentielle Abhängigkeiten im Impulsmuster

Lineare Korrelationskoeffizienten wurden für die Simulationsergebnisse in derselben Weise wie für die experimentellen Daten berechnet. Sie ergaben dieselben qualitativen Verläufe, waren aber nicht so deutlich signifikant wie die Koeffizienten bei den experimentellen Impulsfolgen. Auch hier beginnen die Werte im Bereich um Null und erreichen ihre absolut größten Beträge im Mittelteil, um gegen Ende des periodischen Impulsmusters oft positiv zu werden(Abb.30). Dieses Verhalten wurde mit Generatorpotentialen mit konstanter Anstiegssteilheit genauer untersucht: hier zeigte sich, daß die Korrelationskoeffizienten positiv bei den langen Intervallen im Beginn waren und mit den folgenden, kürzer werdenden Intervallen zunehmend negativ wurden. Der Grad der Korrelation stellte sich auf diese Weise als Funktion der Intervallänge dar.

4.3. Stufenförmige Reizzeitfunktion

Ein stufenförmiger Reiz wurde mit variabler Amplitude und Frequenz von einem Funktionsgenerator erzeugt und mit Hilfe eines Analogcomputers über eine inhomogene lineare Differentialgleichung zweiter Ordnung in das Generatorpotential der Muskelspindel transformiert.

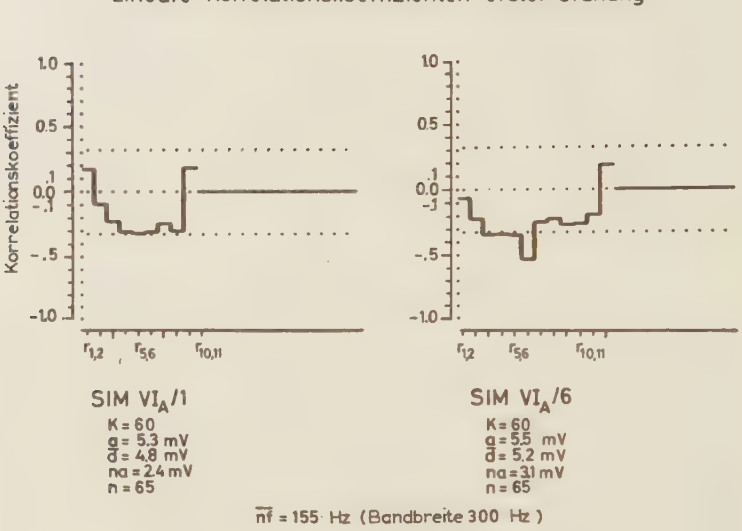


Abb.30 Diagramme der Korrelationskoeffizienten erster Ordnung aus zwei Simulationen. Auf der Abszisse ist die Ordnungszahl der korrelierten Intervalle, nicht die der Korrelationskoeffizienten wiedergegeben. Die Reizfrequenz bei SIM $VI_A/1$ war 3 Hz, bei SIM $VI_A/6$ 2.5 Hz. na wurde von Spitze zu Spitze gemessen.

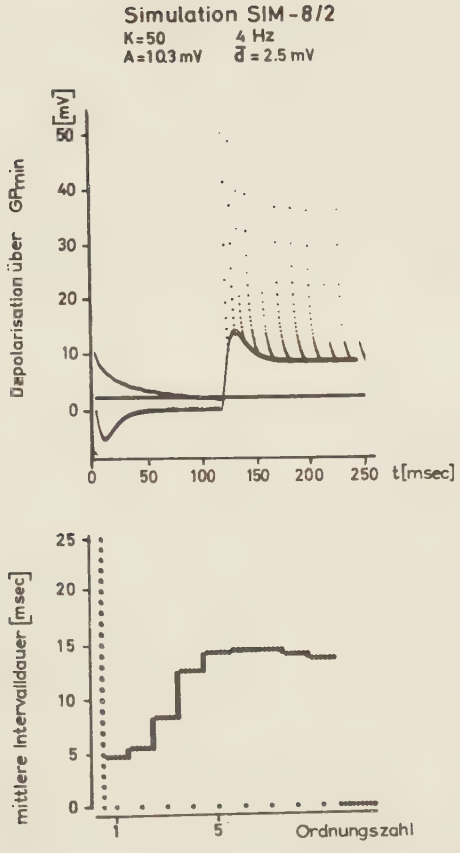


Abb.31 40 getriggerte Durchläufe des Computeroszillographen wurden photographisch überlagert. Das Generatorpotential stellt die Transformation eines Rechteckreizes durch eine inhomogene lineare Differentialgleichung zweiter Ordnung mittels eines Analogcomputers dar. Unterhalb wurden die mittleren Intervallängen aus 50 Reizperioden vom Computer über der Ordnungszahl der Intervalle aufgetragen.

Die Verbindung zwischen Analogcomputer und Impulserzeugungsmechanismus geschah in Echtzeit. Der Einfluß der Restschwellensummation auf das Impulsmuster zeigt sich in der Pause, die nach einer anfänglich höheren Entladungsfrequenz auftritt, bevor sich die Impulsfrequenz langsam auf einen konstanten Wert einschwingt. Diesen Effekt kann man in Abbildung 31 an den Intervallen 6 und 7 sehen, die länger als die nachfolgenden sind, obwohl sie durch die gleichen oder sogar gering höhere Generatorpotentialwerte ausgelöst wurden.

5. Diskussion der Simulationsergebnisse

Durch die Computersimulation der Impulsmuster von Muskelspindelafferenzen konnte gezeigt werden, daß sich zur Reizantwort der sensorischen Afferenzen dieses Dehnungsreceptors vergleichbare Resultate ergeben, wenn man (1) einen bestimmten Schwellenverlauf nach Entstehen eines Impulses, (2) Summation von bestehenden Schwellenresten bei der Impulsauslösung und (3) diesen Vorgängen überlagertes Zufallsrauschen annimmt. Die Anpassung der sechs freien Parameter des Modells war ohne Optimierungsverfahren nicht immer möglich, es konnten jedoch in jedem Falle mindestens qualitativ befriedigende Ergebnisse erhalten werden. Das Modell war imstande, alle im experimentellen Teil beschriebenen Befunde zu simulieren und bestätigte damit weitgehend die in der Diskussion der experimentellen Ergebnisse gegebenen Erklärungen.

Drei besondere Eigenschaften des Modells mußten während der Simulationsarbeit eingeführt werden und sollen ausführlicher diskutiert werden:
1. Die Annahme eines zusätzlichen Erholungsmechanismus, der sich in dem Glied $-\alpha(t)$ in Gleichung (17) und (19) ausdrückt, wurde im Rahmen von Konvergenzbetrachtungen notwendig (GRÜSSER, persönliche Mitteilung 1970).

Leitet man zum Beispiel aus experimentellen Befunden ab, daß ein wirkliches "steady-state" der Aktivität bei konstanter Reizung auftreten kann, so ergibt sich für das Modell mit hyperbolischen Schwellenverläufen und Restschwellensummation der beschriebenen Art ein abweichendes Verhalten. Das kann an einem hypothetischen Fall gezeigt werden, in dem das Neuron durch periodische Dirac-Impuls-Generatorpotentiale mit der Periode T zu regelmäßigen Entladungen gezwungen wird. Das Schwellenverhalten kann dabei folgendermaßen formuliert werden:

$$\Theta\ (T_n) = (k/T)\cdot(\ 1+1/2+1/3+\ \ldots\ +1/n) \qquad (26)\ .$$

Damit liegt aber die Multiplikation einer Konstanten mit einer harmonischen Reihe vor, die bekanntlich divergiert, so daß sich für die Schwelle eine stetige Erhöhung ergibt:

$$\lim_{n\to\infty}\ \Theta\ (T_n) = +\infty \qquad .$$

Um einer solchen ständigen Schwellenerhöhung über lange Zeiträume entgegenzuwirken, wurde $-\alpha(t)$ eingeführt. Nach den Befunden von RITCHIE und STRAUB (1957) ist nicht unwahrscheinlich, daß α auch vom jeweiligen Schwellenwert abhängig ist ($\alpha(\Theta,t)$). Für die vorliegende Arbeit war jedoch eine genauere Spezifizierung von $-\alpha(t)$ nicht notwendig. Die grobe Annäherung durch Beschränkung der Restschwellensummation auf maximal sechs Schwellenreste und eine zeitliche Beschränkung ihrer Wirksamkeit auf 250 msec erwies sich zur Simulation der experimentellen Befunde als genügend. Außerdem gewährleisteten die sechs Restschwellen der vorangehenden Impulse, daß die Markov-Ketten-Eigenschaften im untersuchten Bereich theoretisch vom Modell erfüllt werden konnten.

2. Die Anhebung der Schwelle etwa 8 msec nach dem Impulsbeginn mit einer Dauer von insgesamt 6 bis 16 msec wurde

wegen der beobachteten, zweigipfligen Häufigkeitsverteilungen eingeführt. Dadurch entstanden auch in den Simulationen unter bestimmten Bedingungen solche Verteilungen bei kurzen Intervallen (<15 msec). Die meist verwendete Schwellenerhöhung um 1.5 mV in Form einer Sinusperiode von $-\pi/2$ bis $+3\pi/2$ mit 8 msec Latenz und 8 msec Periode konnte den experimentell gemessenen Effekt zwar qualitativ gut zeigen, die Werte waren jedoch noch nicht optimal angeglichen.

3. Um die Ergebnisse, die zunehmende Streuung der Intervalle mit abnehmender Länge bei sinusförmiger Reizung aufwiesen, zu simulieren, mußten für die Veränderung der Rauschamplitude in Abhängigkeit von den Generatorpotentialwerten nach einer Potenzfunktion Exponenten größer als 1 gewählt werden. Es kann hier nicht entschieden werden, wie diese starke Zunahme zufälliger Einflüsse zustande kommt. Bei Messungen des Membranrauschens an Ranvier'schen Schnürringen wurde von VERVEEN und DEERKSEN (1968) zwar eine Tendenz zu solchem Verhalten erkannt, doch reichen die dort gemessenen Potentialfluktuationen keinesfalls zur Erklärung der hier gefundenen Streuungen aus. Die dynamische Reizsituation kann hierbei eine unabschätzbare, entscheidende Rolle spielen.

Es gibt bisher keine experimentelle Information über das Membranpotential kurz nach der Auslösung eines Impulses, weil die Impulse selbst zu dieser Zeit die Beobachtung des Generatorpotentials verhindern. Eine weitere Hypothese für die großen Streuungen bei kurzen Intervallen wäre der Zusammenbruch des Generatorpotentials im Augenblick der Impulsentstehung. Das Potential muß sich dann wieder aufbauen und könnte etwa durch eine Potenzfunktion gedämpft zurück zum reizabhängigen Generatorpotentialwert oszillieren. Das wäre in erster Annäherung durch die oben beschriebenen Annahmen im Modell verwirklicht.

Die Abnahme der sequentiellen Abhängigkeiten mit der Zeit zwischen den Impulsen zeigt, daß diese mit Abnahme der

summierten Restschwellen schwächer werden und zuletzt in den nicht signifikant von Null verschiedenen Bereich gelangen, wenn die Größe der aufsummierten Schwellenreste gegenüber dem Zufallsrauschen unerheblich wird. Da die Korrelationen bei der Simulation immer schwächer waren als bei den experimentellen Daten, kann vermutet werden, daß weitere Mechanismen wirksam sind, die den Effekt verstärken. Zum Beispiel kann die Veränderung des Generatorpotentials nach einem Impuls ähnlichen Gesetzen gehorchen wie der Schwellenverlauf am ersten Ranvier'schen Schnürring: das reizabhängige Generatorpotential kann bei hochfrequenten Impulsfolgen durch einen Ermüdungsvorgang erniedrigt werden. Ein solcher Mechanismus würde die Wirkung der Restschwellensummation an der impulserzeugenden Membran verstärken.

Abschließend kann gesagt werden, daß dieses simulierte Modell nicht für sich in Anspruch nehmen kann, das Verhalten der Muskelspindelafferenzen vollständig zu reproduzieren. Das erforderte eine größere Rechenanlage und genauere Untersuchungen des Ermüdungsverhaltens der Afferenzen und eine experimentelle Klärung einiger durch das Modell nahegelegter Eigenschaften des untersuchten Systems. So kann das Modell außer der Erklärung von bisher erhobenen, experimentellen Befunden vor allem als Arbeitshypothese zur weiteren Erforschung der Vorgänge bei der Impulserzeugung an Muskelspindelafferenzen der Katze dienen.

Der hier vorliegende Ansatz verdeutlicht außerdem,inwieweit ein großer Teil der sequentiellen und nicht-linearen Eigenschaften der Muskelspindelafferenzen mit dem Impulsentstehungsmechanismus allein erklärt werden kann, obwohl auch andere Einflüsse wirksam sein könnten (HOFFMANN und SCHÄFER, 1969), die in dieser Simulation vernachlässigt wurden.

V. Zusammenfassung

1. Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurden Impulsmuster von deefferentierten Muskelspindelafferenzen des musculus gastrocnemius der Katze unter statischen und dynamischen Bedingungen registriert. Zur Analyse dieser Daten wurden einige spezielle Computerprogramme erstellt und formelmäßig beschrieben.

2. Unter statischen Reizbedingungen konnte gezeigt werden, daß die Impulsfrequenz im physiologischen Bereich weitgehend linear von der Muskellänge abhängig ist. Die relativen Streuungen sekundärer Muskelspindelafferenzen waren kleiner (<0.035) als die der primären Afferenzen (0.035-0.075). Die Berechnungen der Übergangswahrscheinlichkeiten für eine reduzierte Intervallfolge mit zwei Zuständen ergaben im χ^2-Test signifikante Werte ($p<0.0005$) für das Vorliegen eines Markov-Prozesses höherer Ordnung.

3. Bei sinusförmiger Dehnung des Muskels war die Streuung der Impulsintervalle größer als unter statischen Reizbedingungen. Dabei zeichnete sich das letzte Intervall eines periodisch ausgelösten Impulsmusters durch besondere Fluktuationen aus. Vier Typen der Abhängigkeit der relativen Streuungen von der Ordnungszahl der Intervalle in der periodischen Reizantwort wurden beschrieben. Bimodale Häufigkeitsverteilungen einzelner, nach ihrer Ordnungszahl geordneter Intervallpopulationen deuteten auf einen nicht-monotonen Schwellenverlauf nach der Entstehung eines Impulses. Histogramme höherer Ordnung implizierten bereits sequentielle Abhängigkeiten in den Impulsmustern, die mit Verbundwahrscheinlichkeitsdarstellungen und Berechnungen von Übergangswahrscheinlichkeiten weiter untersucht wurden. Es ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen aufeinanderfolgenden Intervallen. Deutliche Abhängigkeiten wurden darüberhinaus bis zur 10. Ordnung beobachtet. Dabei bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen primären

und sekundären Muskelspindelafferenzen. Bei den Berechnungen von Übergangswahrscheinlichkeiten erster und höherer Ordnung ergaben sich im statistischen Test signifikante Werte für Markov-Ketten erster sowie auch zweiter und höherer Ordnung.

5. Mit einer Modellvorstellung, deren wichtigste Bestandteile ein hyperbelförmiger Schwellenabfall nach Beginn eines Impulses, Restschwellensummation als eine Art negativer Rückkopplung und ein diesen Mechanismen überlagertes Zufallsrauschen sind, ließen sich die experimentellen Ergebnisse weitgehend erklären: (1) linearer Zusammenhang zwischen konstanter Dehnung des Muskels und Impulsfrequenz; (2) Korrelationen und Markov-Ketten-Eigenschaften; (3) die verschiedenen Nicht-Linearitäten bei sinusförmiger Reizung; (4) die Abnahme der Streuung für Intervallhistogramme höherer Ordnung und (5) die bei sequentiell strukturierten Impulsfolgen größere Informationskapazität. Die Möglichkeiten der Weiterverarbeitung dieser Impulsfolgen werden diskutiert.

6. In der anschließenden Computersimulation wird folgende Bedingung für die Beschreibung des Impulsmusters verwendet:

$$f(t_n) + g(t_n) = -\alpha(t_n) + \sum_{i=1}^{n-1} H(t_n - t_i) \cdot \frac{k}{t_n - t_i} \quad .$$

Dabei ist f(t) das Generatorpotential, g(t) das Zufallsrauschen, $-\alpha(t)$ ein Korrekturfaktor, H(t) die Heaviside- oder Einheitssprungfunktion, k die Hyperbelkonstante des Schwellenverlaufs und t_n die Zeit des Auftretens des n-ten Impulses. Die Impulsfolge kann dann als Serie von Dirac-δ-Funktionen dargestellt werden:

$$V_o(t) = \sum_{i=1}^{n} \delta(t - t_i) \quad .$$

7. Die Impulsfolgen bei statischer Reizung konnten hiermit quantitativ simuliert werden, ebenso die Impulsmuster bei

sinusförmiger Reizung. Das galt sowohl für die nicht-sequentiellen wie auch für die sequentiellen Analysen. Der Grad der als eine Art Rückkopplung wirksamen Restschwellensummation konnte bei konstant ansteigenden Generatorpotentialen im Modell als Funktion der Intervallänge erkannt werden.

8. Die Simulationsergebnisse werden hinsichtlich des zusätzlichen Erholungsmechanismus $\alpha(t)$, der postexcitatorischen Hyperpolarisation, der Veränderung der Rauschamplitude in Abhängigkeit vom Generatorpotential und des zu geringen Effektes der Restschwellensummation diskutiert. Das Modell wird als Möglichkeit zur Erklärung bekannter Befunde und zur Unterstützung von Arbeitshypothesen für weitere Untersuchungen angesehen.

VI. Formelanhang

Für die statistischen Standardberechnungen wurden die folgenden Formeln verwendet:
Der Mittelwert der Intervalle errechnete sich nach

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{N} X_i}{N} \quad .$$

Die Schätzung der zugehörigen Standardabweichung erfolgte mit

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N} (X_i - \bar{X})^2}{N - 1}} \quad .$$

Die relative Streuung wurde in Form des Variationskoeffizienten ausgedrückt:

$$V = \frac{s}{\bar{X}} \quad .$$

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) geschah mit

$$r = \frac{N \sum_{i=1}^{N} X_i Y_i - \sum_{i=1}^{N} X_i \sum_{i=1}^{N} Y_i}{\sqrt{N \sum_i X_i^2 - (\sum_i X_i)^2} \cdot \sqrt{N \sum_i Y_i^2 - (\sum_i Y_i)^2}} \quad ,$$

wobei als X_i jeweils das k-te Intervall und als Y_i entsprechend der Ordnung der Korrelation das (k+m)-te Intervall eingesetzt wurde.

Zur diagrammatischen Darstellung der linearen Korrelationskoeffizienten wurde eine Signifikanzgrenze graphisch ausgegeben, die sich am Z-Test orientierte und mit

$$S_r = \pm 2.58 \cdot \frac{1}{\sqrt{N - 1}}$$

die Signifikanzgrenze für $p < 0.01$ ohne Berücksichtigung des Vertrauensintervalls angibt.

VII. Literaturverzeichnus

1. Adrian,E.D.: The basis of sensation.Christophers, London 1928.

2. Anderson,T.W., Goodman,L.A.: Statistical inference about Markov chains. Ann.Math.Stat. 28, 89-110 (1957).

3. Ash,R.: Information theory. Interscience publishers, New York 1965.

4. Barker,D.: The motor innervation of the mammalian muscle spindle. In Granit,R.(Herausgeber): Muscular afferents and motor control. Stockholm, Almquist und Wiksell 1966.

5. Boyd,I.A.: The structure and innervation of the nuclear bag and the nuclear chain fibre system in mammalian muscle spindles. Phil.Trans.Roy.Soc.,London, B 245, 81-136 (1962).

6. Buller,A.J.: A model illustrating some aspects of muscle spindle physiology. J.Physiol. 179, 402-416 (1965).

7. Buller,A.J., Nicholls,J.G., Ström,G.: Spontaneous fluctuations of excitability in the muscle spindle of the frog. J.Physiol. 122, 409-418 (1953).

8. Dabbert,H., Eysel,U., Grüsser,O.-J.: Quantitative Analyse der Signalübertragung durch Muskelspindeln. I.Internat.Symp.Biokyb., Leipzig 1967, Wiss.Z. der Karl-Marx-Universität Leipzig, Sonderband 1968.

9. Dabbert,H., Grüsser,O.-J.: Reaktionen primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen auf sinusförmige mechanische Reizung. II. Änderung der statischen Vordehnung. Pflügers Arch. 304, 258-270 (1968).

10. Enger,P.S., Jansen,J.K.S., Walløe,L.: A biological model of the excitation of a second order sensory neuron. Kybernetik 6, 141-145 (1969).

11. Eysel,U.Th.: Computer simulation of the impulse pattern of muscle spindle afferents under static and dynamic conditions. Kybernetik 8, 171-179 (1971).

12. Eysel,U.Th.,Grüsser,O.-J.: The impulse pattern of muscle spindle afferents. A statistical analysis of the response to static and sinusoidal stimulation. Pflügers Arch. 315, 1-26 (1970).

13. Fatt,P., Katz,B.: Spontaneous activity of nerve endings. J.Physiol. 117, 109-128 (1952).

14. Feller,W.: An introduction to probability theory and its applications, Vol.1. John Wiley & sons, New York 1957.

15. Gasser,H.S.: Ohio J. Sci. 41, 145-159 (1941).

16. Gerstein,G.L.: Analysis of firing patterns in single neurons. Science 131, 1811 (1960).

17. Gerstein,G.L., Kiang,N.Y.-S.: An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. Biophys.J. 1, 15-28 (1960).

18. Grüsser, O.-J.: Reaktionen einzelner corticaler und retinaler Neurone der Katze auf Flimmerlicht und ihre Beziehungen zur subjektiven Sinnesphysiologie. Med.Diss. Freiburg i.Br. 1956.

19. Grüsser,O.-J., Hellner,K.A.,Grüsser-Cornehls,U.: Die Informationsübertragung im afferenten visuellen System. Kybernetik 1, 175-192 (1962).

20. Grüsser,O.-J.,Thiele,B.: Reaktionen primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen auf sinusförmige mechanische Reizung.I. Variation der Sinusfrequenz. Pflügers Arch. 300, 161-184 (1968).

21. Hagiwara,S.: Analysis of interval fluctuation of the sensory nerve impulse. Jap.J.Physiol.4, 234-240 (1954).

22. Harmon,L.D.: Studies with artificial neurons, I: Properties and functions of an artificial neuron. Kybernetik 1, 89-117 (1961).

23. Hill,A.V.: Excitation and accommodation in nerve. Proc. Roy.Soc., London, B 119, 305 (1936).

24. Hoffmann,S., Schäfer,S.S.: Die Form der Beschleunigungsantwort primärer Muskelspindel-Endigungen und ihre Änderung bei Erhöhung der Ausgangslänge des extrafusalen Muskels. Pflügers Arch. 307, R 107-108 (1969).

25. Hunt,C.C.,Kuffler,S.W.: Stretch receptor discharges during muscle contraction. J.Physiol.113,298-315 (1951).

26. Ito,F.: Recovery curves of thresholds of muscle spindle, leaf-like and tendon receptors in the frog sartorius muscle after an antidromic discharge. Jap.J.Physiol. 18, 731-745 (1968).

27. Kelly,D.H.: Visual responses to time-dependent stimuli. II. Single channel model of the photopic visual system. J.of the Opt.Soc.of Am. 51, 747-754 (1961).

28. Katz,B.: Action potentials from a sensory nerve ending. J.Physiol. 111, 248-260 (1950).

29. Matthews,P.B.C.: Muscle spindles and their motor control. Physiol.Rev. 44, 219-288 (1964).

30. Matthews,P.B.C., Stein,R.B.: The regularity of primary and secondary muscle spindle afferent discharges. J.Physiol. 202, 59-82 (1969).

31. Matthews,P.B.C., Stein,R.B.: The sensitivity of muscle spindle afferents to small sinusoidal changes of length. J.Physiol. 200, 723-743 (1969b).

32. MacKay,D., McCulloch,W.S.: The limiting information capacity of a neuronal link. Bull.Math.Biophys. 14, 127-135 (1952).

33. Moore,G.P., Perkel,D.H., Segundo,J.P.: Statistical analysis and functional interpretation of neuronal spike data. Ann.Rev.Physiol. 28, 493-522 (1966).

34. Nakajima,S., Onodera,K.: Membrane properties of the stretch receptor neurons of crayfish with particular reference to mechanism of sensory adaptation. J.Physiol. 200, 161-185 (1969).

35. Ottoson,D., Shepherd, G.M.: Receptor potentials and impulse generation in the isolated spindle during controlled extension. Cold Spr.Harb.Symp.quant.Biol. 30, 105-114 (1965).

36. Ottoson,D., McReynolds,J.S., Shepherd,G.M.: Sensitivity of isolated frog muscle spindle during and after stretching. J.Neurophysiol. 32, 24-34 (1969).

37. Ottoson,D., Shepherd,G.M.: Synchronization of activity in in afferent nerve branches within the frog's muscle spindle Acta physiol. scand. 80, 492-501 (1970).

38. Parzen,E.: Modern probability theory and its application. John Wiley u. Sons, New York 1966.

39. Perkel,D.H., Gerstein,G.L., Moore,G.P.: Neuronal spike trains and stochastic point processes. Biophys.J. 7, 391-418 (1967).

40. Reiss,R.F.: A theory and simulation of rhythmic behavior due to reciprocal inhibition in small nerve nets. Proc. Spr.Joint Comp.Conf., Am.Fed.of Inf.Proc.Soc. 171-193 (1962).

41. Rodieck,R.W., Kiang,N.Y.-S., Gerstein,G.L.: Some quantitative methods for the study of spontaneous activity of single neurons. Biophys.J. 2,351-368 (1962).

42. Ritchie,J.M., Straub,R.W.: The hyperpolarisation which follows activity in mammalian non-medullated fibres. J.Physiol. 136, 80-97 (1957).

43. Schäfer,S.S., Henatsch,H.D.: Dehnungsantworten der primären Muskelspindelafferenz bei elektrischer Reizung und natürlicher Innervation der beiden fusimotorischen Fasertypen. Exp.Brain Res.4, 275-291 (1967).

44. Stein,R.B.: The information capacity of nerve cells using a frequency code. Biophys.J. 7, 797-825 (1967).

45. Ten Hoopen,M.: On an impulse interval generating mechanism. Jap.J.Physiol. 14, 607-614 (1964).

46. Thiele,B.: Reaktionen primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen bei sinusförmiger Dehnung. Med. Diss. Berlin 1968.

47. Verveen,A.A., Deerksen,H.E.: Fluctuations in membrane potential of axons and the problem of coding. Kybernetik 2, 152-160 (1965).

48. Verveen,A.A., Deerksen,H.E.: Fluctuation phenomena in nerve membrane. Proc. of the IEEE 56, No. 6 (1968).

49. Walløe,L.: On the transmission of information through sensory neurons. Biophys.J. 10, 745-763 (1970).

50. Walløe,L., Jansen,J.K.S., Nygaard,K.: A computer simulated model of a second order sensory neuron. Kybernetik 6, 130-140 (1969).

51. Wilson,D.M.: Central nervous mechanisms for the generation of rhythmic behavior in arthropods. Symp. Soc.exp.Biol. 20, 199-227 (1966).

Die Abbildungen wurden mit englischer Beschriftung bereits teilweise in zwei vorangehenden Arbeiten veröffentlicht (EYSEL, GRÜSSER, 1970; EYSEL, 1971).

Schlußbemerkung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.O.-J.Grüsser für Thema und Anregung zu dieser Dissertation, für die vielfältigen Diskussionen und die Unterstützung im Verlauf der Arbeiten besonders danken.

Mein Dank gilt ebenfalls all den Mitgliedern der neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin, ohne deren praktische Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Die Arbeit wurde zum Teil von der deutschen Forschungsgemeinschaft (Gr 161) und zum Teil durch die Studienstiftung des deutschen Volkes (USA-Stipendium) unterstützt.

Lebenslauf

Am 3. November 1944 wurde ich als viertes Kind des Dr.med.Hermann Eysel und seiner Frau Elfriede Eysel, geb.Busch in Mühlhausen in Thüringen geboren. 1949 übersiedelten wir nach Kassel. Dort besuchte ich von 1951 bis 1964 die Volksschule und anschließend die höhere Schule und legte die Reifeprüfung im naturwissenschaftlichen Zweig der Wilhelmschule Kassel am 5. Februar 1964 ab. Im Anschluß an das Abitur absolvierte ich einen einjährigen Grundwehrdienst und wurde am 4. Juni 1965 an der Freien Universität Berlin erstmals als Medizinstudent immatrikuliert. 1966 wurde ich in die Studienstiftung des deutschen Volkes aufgenommen. Im selben Jahr begann ich die Arbeiten zu dieser Dissertation am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin. Das Studienjahr 1968/1969 konnte ich mit einem Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes im Labor von Herrn Professor Dr.Grüsser an der University of Miami, School of Medicine im Department of Ophthalmology arbeiten. Das medizinische Staatsexamen bestand ich nach 11 Studiensemestern am 5. März 1971.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885